ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 10 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 10 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,4 ml (25 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie. (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution. Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après. Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès , des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniquesPatients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients , 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO . Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 10 µg, solution injectable de 0,4 ml (25 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ce médicament n'est plus autorisé

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Avant administration, la solution de Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/001 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/002 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/033 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 15 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 15 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,375 ml (40 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie. (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa.Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée.-Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

MEDRA Système organe classe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte, toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie

Ce médicament n'est plus autorisé

splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC)
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballagecontenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 15 µg, solution injectable de 0,375 ml (40 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ce médicament n'est plus autorisé

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/003 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/004 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/034 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 20 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 20 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,5 ml (40 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie. (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 , 766 patients traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC)
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 20 µg, solution injectable de 0,5 ml (40 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).
Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex)
Voir rubrique 4.4

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ce médicament n'est plus autorisé

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/005 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/006 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/035 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 30 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 30 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,3 ml (100 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie. (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves ,de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.
Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

Ce médicament n'est plus autorisé

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'évènements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anapylactiques,oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.
La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure

Ce médicament n'est plus autorisé

à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard

Ce médicament n'est plus autorisé

(DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type

Ce médicament n'est plus autorisé

de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC)
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 30 µg, solution injectable de 0,3 ml (100 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/007 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/008 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/036 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 40 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 40 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,4 ml (100 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.(injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès , des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa**.**

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le

Ce médicament n'est plus autorisé

groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte, toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie

Ce médicament n'est plus autorisé

splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 40 µg, solution injectable de 0,4 ml (100 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Ce médicament n'est plus autorisé

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/009 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/010 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/037 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 50 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 50 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,5 ml (100 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.(injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves, de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.
Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

présentant une insuffisance
Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le

Ce médicament n'est plus autorisé

groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte, toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie

Ce médicament n'est plus autorisé

splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 50 µg, solution injectable de 0,5 ml (100 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ce médicament n'est plus autorisé

6.6 Précautions pariculières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/011 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/012 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/038 (1 seringue préremplie non conditionnéeplaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 60 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 60 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,3 ml (200 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.(injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 patients traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte, toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie

Ce médicament n'est plus autorisé

splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 60 µg, solution injectable de 0,3 ml (200 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex). Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ce médicament n'est plus autorisé

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/013 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/014 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/039 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 80 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 80 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,4 ml (200 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.(injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke,dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.
La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure

Ce médicament n'est plus autorisé

à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard

Ce médicament n'est plus autorisé

(DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type

Ce médicament n'est plus autorisé

de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).

Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 80 µg, solution injectable de 0,4 ml (200 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/015 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/016 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/040 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 100 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 100 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,5 ml (200 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie. (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le

Ce médicament n'est plus autorisé

groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée.Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie

Ce médicament n'est plus autorisé

splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (ne jusqu'à 25ºC). Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 100 µg, solution injectable de 0,5 ml (200 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Ce médicament n'est plus autorisé

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination.

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/017 (1 seringue préremplieplaquette thermoformée)
EU/1/01/184/018 (4 seringues préremplliesplaquette thermoformée)
EU/1/01/184/041 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 130 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 130 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,65 ml (200 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 130 µg, solution injectable de 0,65 ml (200 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex). Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ce médicament n'est plus autorisé

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.a
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/069 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/070 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/071 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 150 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 150 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,3 ml (500 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie. (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.
La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure

Ce médicament n'est plus autorisé

à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard

Ce médicament n'est plus autorisé

(DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Ce médicament n'est plus autorisé

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 150 µg, solution injectable de 0,3 ml (500 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/019 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/020 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/042 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 300 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 300 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,6 ml (500 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie. (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

Ce médicament n'est plus autorisé

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration

Ce médicament n'est plus autorisé

hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl , dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée

Ce médicament n'est plus autorisé

mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Ce médicament n'est plus autorisé

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 300 µg, solution injectable de 0,6 ml (500 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être

Ce médicament n'est plus autorisé

injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/021 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/022 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/043 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 500 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 500 microgrammes de darbepoetin alfa dans 1 ml (500 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie. (Injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte, toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie

Ce médicament n'est plus autorisé

splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant une ou quatre seringues préremplies, de Nespo 500 µg, solution injectable de 1 ml (500 µg/ml).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1 et 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1seringue uniquement).

Les seringues préremplies sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ce médicament n'est plus autorisé

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/031 (1 seringue préremplie sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/032 (4 seringues préremplies sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/044 (1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 15 microgrammes, solution injectable en flacon.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 15 microgrammes de darbepoetin alfa dans 1 ml (15 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en flacon. (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le

Ce médicament n'est plus autorisé

traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.
La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois

Ce médicament n'est plus autorisé

toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque le flacon a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre flacons en verre incolore avec bouchon de caoutchouc, de Nespo 15 µg, solution injectable de 1 ml (15 µg/ml).

Les flacons sont en verre de type 1 avec des bouchons de caoutchouc recouverts de fluoropolymère.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination.

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par flacon. Tout produit restant dans le flacon doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le flacon atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/023 Boîte de 1 flacon
EU/1/01/184/024 Boîte de 4 flacons

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 25 microgrammes, solution injectable en flacon.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 25 microgrammes de darbepoetin alfa dans 1 ml (25 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en flacon. (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte, toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie

Ce médicament n'est plus autorisé

splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque le flacon a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre flacons en verre incolore avec bouchon de caoutchouc, de Nespo 25 µg, solution injectable de 1 ml (25 µg/ml).

Les flacons sont en verre de type 1 avec des bouchons de caoutchouc recouverts de fluoropolymère.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par flacon. Tout produit restant dans le flacon doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le flacon atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/025 Boîte de 1 flacon
EU/1/01/184/026 Boîte de 4 flacons

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 40 microgrammes, solution injectable en flacon.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 40 microgrammes de darbepoetin alfa dans 1 ml (40 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en flacon. (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.
La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le

Ce médicament n'est plus autorisé

groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque le flacon a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre flacons en verre incolore avec bouchon de caoutchouc, de Nespo 40 µg, solution injectable de 1 ml (40 µg/ml).

Les flacons sont en verre de type 1 avec des bouchons de caoutchouc recouverts de fluoropolymère.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par flacon. Tout produit restant dans le flacon doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, il faut vérifier l'absence de particules visibles dans la solution de Nespo. Seules les solutions incolores, transparentes ou légèrement opalescentes peuvent être utilisées. Ne pas agiter. Laisser le flacon atteindre la température ambiante avant l'injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/027 Boîte de 1 flacon
EU/1/01/184/028 Boîte de 4 flacons

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 60 microgrammes, solution injectable en flacon.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 60 microgrammes de darbepoetin alfa dans 1 ml (60 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en flacon. (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le

Ce médicament n'est plus autorisé

groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte, toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie

Ce médicament n'est plus autorisé

splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le produit dans son emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (ne jusqu'à 25ºC). Lorsque le flacon a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre flacons en verre incolore avec bouchon de caoutchouc, de Nespo 60 µg, solution injectable de 1 ml (60 µg/ml).

Les flacons sont en verre de type 1 avec des bouchons de caoutchouc recouverts de fluoropolymère.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Nespo est une solution stérile sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par flacon. Tout produit restant dans le flacon doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le flacon atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/029 Boîte de 1 flacon
EU/1/01/184/030 Boîte de 4 flacons

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 10 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 10 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.4 ml (25 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick). (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.
Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'évènements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En

Ce médicament n'est plus autorisé

raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.
La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Ce médicament n'est plus autorisé

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps

Ce médicament n'est plus autorisé

moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Ce médicament n'est plus autorisé

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisée dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos préremplis de Nespo 10 microgrammes, solution injectable de 0,4 ml (25 µg/ml).
Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

Il est possible que les différentes présentations ne soient pas toutes commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Nespo est une solution stérile sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/045 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/057 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

Ce médicament n'est plus autorisé

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.eu.int

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 15 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 15 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.375 ml (40 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick). (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés. Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

Ce médicament n'est plus autorisé

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.
La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire,

Ce médicament n'est plus autorisé

une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La

Ce médicament n'est plus autorisé

biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Ce médicament n'est plus autorisé

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos préremplis de Nespo15 microgrammes, solution injectable de 0,375 ml (40 µg/ml).
Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection dy stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/046 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/058 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 20 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 20 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.5 ml (40 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

présentant une insuffisance
Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

Ce médicament n'est plus autorisé

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'évènements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos préremplis de Nespo 20 microgrammes, solution injectable de 0,5 ml (40 µg/ml).

Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Ce médicament n'est plus autorisé

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/047(1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/059 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 30 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 30 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.3 ml (100 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

Ce médicament n'est plus autorisé

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'évènements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.
La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le

Ce médicament n'est plus autorisé

groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-

Ce médicament n'est plus autorisé

vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type

Ce médicament n'est plus autorisé

de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenat un ou quatre stylos préremplis de Nespo 30 microgrammes, solution injectable de 0,3 ml (100 µg/ml).

Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/048 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/060 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 40 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 40 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.4 ml (100 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le

Ce médicament n'est plus autorisé

groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos préremplis de Nespo 40 microgrammes, solution injectable de 0,4 ml (100 µg/ml).

Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Ce médicament n'est plus autorisé

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/049 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/061 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 50 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 50 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.5 ml (100 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le

Ce médicament n'est plus autorisé

traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois

Ce médicament n'est plus autorisé

toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte, toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie

Ce médicament n'est plus autorisé

splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant 1 ou 5 stylos prérempli de Nespo 50 microgrammes, solution injectable de 0,5 ml (100 µg/ml).
Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G.

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ce médicament n'est plus autorisé

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Nespo est une solution stérile sans conservateur. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Avant administration, il faut vérifier l'absence de particules visibles dans la solution deNespo. Seules les solutions incolores, transparentes ou légèrement opalescentes peuvent être utilisées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant l'injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/050 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/062 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date de renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 60 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 60 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.3 ml (200 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.
Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

Ce médicament n'est plus autorisé

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.
La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire,

Ce médicament n'est plus autorisé

une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56)

Ce médicament n'est plus autorisé

et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Ce médicament n'est plus autorisé

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).

Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos prérempli de Nespo 60 microgrammes, solution injectable de 0,3 ml (200 µg/ml).
Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/051 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/063 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 80 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 80 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.4 ml (200 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés..

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).

Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos prérempli de Nespo 80 microgrammes, solution injectable de 0,4 ml (200 µg/ml).
Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Ce médicament n'est plus autorisé

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/052 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/064 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 100 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 100 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.5 ml (200 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte, toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie

Ce médicament n'est plus autorisé

splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).

Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos prérempli de Nespo 100 microgrammes, solution injectable de 0,5 ml (200 µg/ml).
Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Ce médicament n'est plus autorisé

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/053 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/065 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 130 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 130 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.65 ml (200 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Ce médicament n'est plus autorisé

Expérience issue des essais cliniques

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première

Ce médicament n'est plus autorisé

réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

Ce médicament n'est plus autorisé

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque le stylo prérempli a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos prérémplis de Nespo 130 microgrammes, solution injectable de 0,65 ml (200 µg/ml).

Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex). Voir rubrique 4.4.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament n'est plus autorisé

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.a
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/072 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/073 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 150 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 150 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.3 ml (500 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le

Ce médicament n'est plus autorisé

groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'utilisation de Nespode Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC).
Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos préremplis de Nespo 150 microgrammes, solution injectable de 0,3 ml (500 µg/ml).

Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Ce médicament n'est plus autorisé

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/054 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/056 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 300 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 300 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0.6 ml (500 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) . (injectable)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le

Ce médicament n'est plus autorisé

groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).

Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos préremplis de Nespo 300 microgrammes, solution injectable de 0,6 ml (500 µg/ml).

Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Ce médicament n'est plus autorisé

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/055 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/057 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nespo 500 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 500 microgrammes de darbepoetin alfa dans 1 ml (500 µg/ml).

La darbepoetin alfa est produite sur des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli. (SureClick) (injectable).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nespo doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli prêt à l'injection. Nespo présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous–cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.
Nespo peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à priviliégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.
Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologique doit être ajustée.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le traitement avec Nespo est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale de Nespo administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, Nespo peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection de Nespo toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale de Nespo équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, Nespo peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration de Nespo une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire de Nespo (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la

Ce médicament n'est plus autorisé

substitution de la r-HuEPO par Nespo, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

Nespo doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Nespo doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate de Nespo est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé.

Ce médicament n'est plus autorisé

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Nespo devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la darbepoetin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle mal contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Nespo. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections de Nespo (se reporter au paragraphe 4.2).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Nespo doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoetin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoetin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Nespo. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de Nespo et de la r-HuEPO, Nespo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Nespo doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie.

Un usage détourné de Nespo chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé

Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique 4.2. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès ,des évènements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobines étaient augmentés au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Nespo devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Nespo.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Nespo. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Nespo, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Nespo jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux

Effet sur la croissance tumorale

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. . Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation de Nespo et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un racourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Ce médicament n'est plus autorisé

métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)

- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe 4.2, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Nespo et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoetin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Nespo chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Nespo est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec Nespo.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoetin alfa.

Expérience issue des essais cliniques

Ce médicament n'est plus autorisé

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Nespo et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Nespo, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Nespo a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Troubles Cardiaques	Très Fréquent (≥1/10)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (≥1/100 à ≤1/10)	Douleur au point d'injection

Patients cancéreux

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Nespo et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par Nespo dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	**Incidence**	**Effets indésirables**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent (≥1/10)	Œdème
	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Douleur au point d'injection

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Nespo :

- Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique.En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Nespo doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe 4.4).

Ce médicament n'est plus autorisé

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quinck, rash cutané et urticaire.

- Convulsions.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de Nespo est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

En cas de polyglobulie, le traitement par Nespo devra être temporairement interrompu (voir rubrique 4.2). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02.

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.
La tolérance et l'efficacité de Nespo, administré une fois toutes les trois semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Nespo, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure

Ce médicament n'est plus autorisé

à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ($p<0,001$). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L' érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% :0,99 ; 1,18] , 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% :1,35 ; 2,06] , 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-

Ce médicament n'est plus autorisé

vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Nespo dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures).
Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique avec la même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, Nespo a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés.

L'utilisation de Nespo n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type

Ce médicament n'est plus autorisé

de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études d'incompatibilités, Nespo ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC).
Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
Pour l'usage ambulatoire, Nespo peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25ºC). Lorsque le stylo a été sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage contenant un ou quatre stylos préremplis de Nespo 500 microgrammes, solution injectable de 1 ml (500 µg/ml).

Les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G. Le capuchon de protection du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) Voir rubrique 4.4.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

L'emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Un stylo prérempli Nespo (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation.

Nespo est une solution stérile mais sans conservateur. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Ce médicament n'est plus autorisé

Avant administration, la solution Nespo doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Alterner les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/184/056 (1 stylo prérempli)
EU/1/01/184/068 (4 stylos préremplis)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Juin 2001.
Date du dernier renouvellement: 19 Mai 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

A. FABRICANTS DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANTS DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots dans l'Espace économique européen

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance :

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit s'assurer que le système de pharmacovigilance décrit dans la version 3.0 du Module 1.8.1 du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionnel avant la mise sur le marché du produit et pendant sa commercialisation.

Plan de gestion de risque :

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) s'engage à mener des études additionnelles appropriées ainsi qu'un suivi de pharmacovigilance tel que décrit dans le plan de Pharmacovigilance version 1 du 20 avril 2007 du Plan de Gestion de Risque (PGR) et présenté dans le module 1.8.2. de la demande d'AMM et de toutes les mises à jour futures du PGR à la demande du CHMP.

Conformément aux recommandations du CHMP sur les systèmes de gestion de risque pour les médicaments à usage humain, la mise à jour du PGR devrait être soumise simultanément à celle du prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

En outre, un PGR mis à jour devrait être soumis :
- Si de nouvelles informations sont susceptibles d'impacter le profil de tolérance, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation du risque.

Ce médicament n'est plus autorisé

- Dans les 60 jours suivant une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque)
- Sur demande de l'EMEA.

PSURs :

Un PSUR spécifique à la pédiatrie sera soumis aux autorités réglementaires tous les 6 mois au cours des 2 années suivant l'autorisation d'extension de l'indication de Nespo en néphrologie.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 10 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 10 microgrammes de darbepoetin alfa (25 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/001(1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/002 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 10 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC 0,4 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,4 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 10 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 10 microgrammes de darbepoetin alfa (25 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/033

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 10 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,4 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 15 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,375 ml contient 15 microgrammes de darbepoetin alfa (40 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/003 (1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/004 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 15 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,375 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,375 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 15 microgrammes
solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,375 ml contient 15 microgrammes de darbepoetin alfa (40 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/034

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 15 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,375 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 20 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,5 ml contient 20 microgrammes de darbepoetin alfa (40 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/005(1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/006 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 20 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,5 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 20 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,5 ml contient 20 microgrammes de darbepoetin alfa (40 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors dela portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/035

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 20 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 30 microgrammes
solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,3 ml contient 30 microgrammes de darbepoetin alfa (100 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/007 (1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/008 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 30 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,3 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 30 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,3 ml contient 30 microgrammes de darbepoetin alfa (100 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/036

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 30 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 40 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 40 microgrammes de darbepoetin alfa (100 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/009 (1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/010 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 40 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,4 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,4 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 40 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 40 microgrammes de darbepoetin alfa (40 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/037

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 40 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,4 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 50 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,5 ml contient 50 microgrammes de darbepoetin alfa (100 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/011(1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/012 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 50 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,5 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 50 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,5 ml contient 50 microgrammes de darbepoetin alfa (100 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Italie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/038

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 50 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 60 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,3 ml contient 60 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/013(1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/014 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 60 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,3 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 60 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,3 ml contient 60 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/039

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 60 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 80 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 80 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/015 (1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/016 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 80 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,4 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,4 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 80 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 80 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Italie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/040

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 80 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,4 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 100 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,5 ml contient 100 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/017 (1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/018 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 100 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,5 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 100 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,5 ml contient 100 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/041

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 100 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 130 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,65 ml contient 130 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé Biotec S.p.a
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/069 (1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/070 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 130 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,65 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,65 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 130 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,65 ml contient 130 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé Biotec S.p.a
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/071

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 130 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,65 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 150 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,3 ml contient 150 microgrammes de darbepoetin alfa (500 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/019 (1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/020 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 150 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,3 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 150 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,3 ml contient 150 microgrammes de darbepoetin alfa (500 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/042

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 150 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 300 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,6 ml contient 300 microgrammes de darbepoetin alfa (500 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/021 (1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/022 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 300 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
0,6 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,6 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 300 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,6 ml contient 300 microgrammes de darbepoetin alfa (500 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/043

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 300 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,6 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 500 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 1 ml contient 500 microgrammes de darbepoetin alfa (500 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique
4 seringues préremplies à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/031 (1 seringue sous plaquette thermoformée)
EU/1/01/184/032 (4 seringues sous plaquette thermoformée)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
SERINGUE PREREMPLIE EN PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 500 µg injectable
Darbepoetin alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dompé

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

IV/SC
1 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

1 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 500 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 1 ml contient 500 microgrammes de darbepoetin alfa (500 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/044

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE NON CONDITIONNEE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 500 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

1 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 15 microgrammes solution injectable en flacon
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 1 ml contient 15 microgrammes de darbepoetin alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon à usage unique
4 flacons à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/023 (Boîte de 1)
EU/1/01/184/024 (Boîte de 4)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 15 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

1ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 25 microgrammes solution injectable en flacon
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 1ml contient 25 microgrammes de darbepoetin alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon à usage unique
4 flacons à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver entre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/025 (Boîte de 1)
EU/1/01/184/026 (Boîte de 4)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 25 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

1 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 40 microgrammes solution injectable en flacon
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 1 ml contient 40 microgrammes de darbepoetin alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon à usage unique
4 flacons à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/027 (boîte de 1)
EU/1/01/184/028 (boîte de 4)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 40 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

1ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 60 microgrammes solution injectable en flacon
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 1 ml contient 60 microgrammes de darbepoetin alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon à usage unique
4 flacons à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/029 (Boîte de 1)
EU/1/01/184/030 (Boîte de 4)

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 60 µg injectable
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

1 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 10 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,4 ml contient 10 microgrammes de darbepoetin alfa (25 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos préremplis à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/045 Boîte de 1
EU/1/01/184/057 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 10 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,4 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 15 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,375 ml contient 15 microgrammes de darbepoetin alfa (40 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos préremplis à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/046 Boîte de 1
EU/1/01/184/058 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 15 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,375 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 20 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,5 ml contient 20 microgrammes de darbepoetin alfa (40 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos préremplis à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/047 Boîte de 1
EU/1/01/184/059 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 20 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 30 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,3 ml contient 30 microgrammes de darbepoetin alfa (100 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos prérempli à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/048 Boîte de 1
EU/1/01/184/060 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 30 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 40 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,4 ml contient 40 microgrammes de darbepoetin alfa (100 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos prérempli à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/049 Boîte de 1
EU/1/01/184/061 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 40 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,4 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 50 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,5 ml contient 50 microgrammes de darbepoetin alfa (100 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos préremplis à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/050 Boîte de 1
EU/1/01/184/062 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 50 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 60 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,3 ml contient 60 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos prérempli à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/051 Boîte de 1
EU/1/01/184/063 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 60 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 80 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,4 ml contient 80 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos préremplis à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/052 Boîte de 1
EU/1/01/184/064 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 80 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,4 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 100 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,5 ml contient 100 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos prérempli à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/053 Boîte de 1
EU/1/01/184/065 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 100 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 130 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,65 ml contient 130 microgrammes de darbepoetin alfa (200 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos prérempli à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/072 Boîte de 1
EU/1/01/184/073 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 130 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,65 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 150 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,3 ml contient 150 microgrammes de darbepoetin alfa (500 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos prérempli à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/054 Boîte de 1
EU/1/01/184/066 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 150 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 300 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,6 ml contient 300 microgrammes de darbepoetin alfa (500 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos préremplis à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/055 Boîte de 1
EU/1/01/184/067 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 300 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

0,6 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nespo 500 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
Darbepoetin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 1 ml contient 500 microgrammes de darbepoetin alfa (500 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 SureClick
1 stylo prérempli à usage unique
Cette boîte contenant 1 stylo prérempli est un élément d'un conditionnement multiple de 4 boîtes SureClick x4
4 stylos prérempli à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament n'est plus autorisé

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/184/056 Boîte de 1
EU/1/01/184/068 Boîte de 4

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETAGE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nespo 500 µg injectable
Darbepoetin alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. CONTENU PAR POIDS, PAR VOLUME OU PAR UNITE

1 ml

6. AUTRES

Dompé Biotec S.p.A.

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Nespo 10 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 15 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 20 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 30 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 40 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 50 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 60 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 80 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 100 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 130 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 150 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 300 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Nespo 500 microgrammes solution injectable en seringue préremplie
Darbepoetin alfa

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.

Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce que Nespo et dans quel cas est-il utilisé
2. Informations nécessaires avant d'utiliser Nespo
3. Comment utiliser Nespo
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nespo
6. Autres informations
7. Instructions pour l'injection de Nespo en seringue préremplie

1. QU'EST-CE QUE NESPO ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Votre médecin vous a prescrit Nespo (un médicament antianémique) pour traiter l'anémie. Vous présentez une anémie lorsque votre sang ne contient pas assez de globules rouges. Les symptômes peuvent être une fatigue, une faiblesse et un essouflement.

Le mode d'action de Nespo est strictement identique à celui de l'érythropoïétine, l'hormone naturelle. L'érythropoïétine est produite dans vos reins et stimule la production de globules rouges par la moelle osseuse. La substance active de Nespo est la darbepoetin alfa produite par la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1).

Ce médicament n'est plus autorisé

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale chronique

Nespo est utilisé pour le traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (dysfonctionnement rénal) chez l'adulte et l'enfant. L'insuffisance rénale entraîne souvent une anémie, les reins ne produisant pas assez d'érythropoïétine, l'hormone naturelle.

L'organisme va mettre un certain temps pour produire des globules rouges, il faudra environ quatre semaines avant d'en ressentir les effets. Les méthodes habituelles de dialyse n'affectent pas la capacité de Nespo à traiter l'anémie.

Si vous êtes traité par chimiothérapie

Nespo est utilisé pour traiter l'anémie symptomatique chez les patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

Un des principaux effets indésirables de la chimiothérapie est une production insuffisante de cellules sanguines par la moelle osseuse. Au début de la chimiothérapie, seuls les globules blancs semblent être affectés, en effet, les globules rouges ont une durée de vie plus longue dans la circulation sanguine. Vers la fin des cures de chimiothérapie, surtout si elles ont été nombreuses, le nombre de vos globules rouges peut diminuer, entraînant ainsi une anémie.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER NESPO

NE PAS utiliser Nespo:

- si on vous a diagnostiqué une hypertension artérielle qui n'est pas controlée par d'autres médicaments prescrits par votre médecin ; ou
- si vous êtes allergique à Nespo (darbepoetin alfa), à la r-HuEPO ou à l'un des autres composants contenus dans Nespo.

Faites attention avec Nespo

Prévenez votre médecin si vous souffrez ou avez souffert de:

- hypertension artérielle controlée par d'autres médicaments prescrits par votre médecin ;
- anémie falciforme ;
- crises d'épilepsie (convulsions) ;
- convulsions (crises ou attaques) ;
- atteinte hépatique ;
- absence de réponse significative aux traitements de l'anémie, ou
- allergie au latex : le capuchon de protection de la seringue préremplie contient un dérivé du latex.

Précautions particulières

- Si vous ressentez des symptômes incluant une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie, cela peut signifier que vous êtes atteint d'une érythroblastopénie qui a déjà été rapportée chez d'autres patients. L'érythroblastopénie correspond à un arrêt ou à une diminution de la

Ce médicament n'est plus autorisé

production de globules rouges par votre organisme se traduisant par une anémie sévère. Si vous développez ces symptômes, vous devez contacter votre médecin qui déterminera la prise en charge la plus adaptée de votre anémie.

- Votre médecin devrait maintenir votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl.

- Si vous souffrez d'insuffisance rénale chronique, le risque que vous présentiez des problèmes cardiovasculaires graves est augmenté si votre taux d'hémoglobine est maintenu à un niveau trop élevé.

- Si vous êtes atteint d'un cancer vous devez être informé qu'Nespo peut agir comme un facteur de croissance des cellules sanguines et dans certaines circonstances peut avoir un impact négatif sur votre cancer. En fonction de votre situation personnelle, une transfusion peut être préférable.

- Un usage détourné chez un sujet sain peut entraîner des complications cardiovasculaires et mettre en jeu la vie du sujet.

Utilisation d'autres médicaments

L'effet de la ciclosporine et du tacrolimus pourrait être modifié par le nombre de globules rouges présents dans votre sang. Il est important de signaler à votre médecin si vous êtes traité par l'un de ces médicaments.

Informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Utilisation de Nespo avec des aliments et des boissons

Nespo n'est pas affecté par la prise d'aliments et de boissons.

Grossesse – Allaitement

Nespo n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il est important de signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ;

- soupçonnez d'être enceinte ; ou

- envisagez d'être enceinte.

En l'absence de données concernant le passage de la darbepoetin alfa dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par Nespo.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Nespo ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER NESPO

Après des examens sanguins, votre médecin a décidé de vous prescrire Nespo car votre taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 10 g/dl. Il vous indiquera la posologie qui vous est adaptée afin de maintenir votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl. Cette posologie pourra varier selon que vous êtes un adulte ou un enfant.

Ce médicament n'est plus autorisé

Auto-administration de Nespo

Votre médecin peut décider que l'administration par vous-même, une infirmière ou un proche est le moyen le plus adapté pour injecter Nespo. Votre médecin, infirmier(ère) ou pharmacien vous montreront comment procéder à l'injection à l'aide de la seringue préremplie. N'essayez pas de procéder à l'injection si vous n'y avez pas été formé. **Ne vous injectez jamais Nespo dans une veine.**

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale chronique

Nespo est administré en une seule injection, soit une fois par semaine, soit une fois toutes les deux semaines, soit une fois par mois :

- sous la peau (sous-cutanée) ; ou
- dans une veine (intraveineuse).

Votre médecin choisira la voie d'administration la plus adaptée à votre cas.

Afin de corriger votre anémie, la dose initiale de Nespo calculée par kilogramme de votre poids corporel sera soit de :
- 0,75 microgramme une fois toutes les deux semaines, soit de
- 0,45 microgramme une fois par semaine.

Votre médecin effectuera des prises de sang régulières afin de contrôler l'amélioration de l'anémie et adaptera si nécessaire la posologie toutes les quatre semaines.

Une fois votre anémie corrigée, votre médecin continuera régulièrement à vérifier le nombre de globules rouges et pourra ajuster la posologie de façon à maintenir le contrôle de votre anémie de façon durable. Votre médecin vous informera si votre posologie doit être adaptée.
Votre médecin contrôlera régulièrement votre pression artérielle, surtout en début de traitement.

Dans certains cas, votre médecin vous recommandera une supplémentation en fer.

Votre médecin peut décider de changer la voie d'administration (sous la peau ou dans une veine). Dans ce cas, la dose initiée sera la même que celle que vous receviez précédemment. Des prises de sang permettront de s'assurer que le traitement de votre anémie reste efficace.

Si votre médecin décide de remplacer votre traitement de r-HuEPO (érythropoïétine produite par la technique de l'ADN recombinant) par Nespo, il décidera si vous devez être traité par Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La voie d'injection restera la même que celle de la r-HuEPO mais votre médecin vous précisera la dose à administrer, quand l'administrer, et pourra ajuster votre posologie si nécessaire.

Si vous êtes traité par chimiothérapie

Nespo est administré en une seule injection soit une fois par semaine, soit une fois toutes les trois semaines, sous la peau.

Afin de corriger votre anémie, la dose initiale de Nespo sera soit de :
- 500 microgrammes une fois toutes les trois semaines (6,75 microgrammes de Nespo par kilogramme de poids corporel), soit de
- 2,25 microgrammes de Nespo par kilogramme de poids corporel (une fois par semaine).

Votre médecin effectuera des prises de sang régulières afin de contrôler la correction de l'anémie et adaptera si nécessaire la posologie. Votre traitement sera poursuivi pendant quatre semaines environ après la fin de la chimiothérapie ou jusqu'à la correction de votre anémie. Votre médecin vous dira exactement quand arrêter Nespo.

Dans certains cas, votre médecin vous recommandera une supplémentation en fer.

Ce médicament n'est plus autorisé

Si vous avez utilisé plus de Nespo que vous n'auriez dû

A priori, vous ne risquez pas d'avoir de conséquence grave si vous avez pris plus de Nespo que nécessaire. Toutefois, contactez votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien, si cela vous arrive. Si vous ne vous sentez pas bien, contactez immédiatement votre médecin, l'infirmier(ère) ou le pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Nespo

Si vous avez oublié une dose de Nespo, contactez votre médecin pour discuter de la date de la prochaine injection.

4. EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Nespo est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez certains patients recevant Nespo :

Très fréquents (observés chez plus de 10 personnes sur 100)

- Pression sanguine élevée (hypertension artérielle)
- Rétention d'eau (œdème)

Fréquents (observés chez plus de 1 personne sur 100)

- Formation de caillots sanguins (thrombose)
- Douleur autour du point d'injection
- Rash et/ou rougeur de la peau

Rares (observés chez plus d'une personne sur 10 000)

- Réactions allergiques sévères pouvant inclure :
- Réactions allergiques subites (anaphylaxie) pouvant conduire à une mise en danger du pronostic vital
- Gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant entrainer des difficultés de déglutition ou de respiration (œdème de Quincke)
- Difficultés respiratoires (dyspnées)
- Rash cutané
- Urticaire

Très rares (observés chez moins d'une personne sur 10 000)

- Erythroblastopénie – (anémie, fatigue inhabituelle, manque d'énergie)

Des convulsions (crises ou attaques) ont été observées chez des patients traités par Nespo

Si vous ressentez un de ces symptômes ou si vous observez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, l'infirmier(ère) ou le pharmacien.

Ce médicament n'est plus autorisé

5. COMMENT CONSERVER NESPO

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le produit de la lumière.
A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC). Ne pas congeler. Ne pas utiliser Nespo si vous pensez qu'il a été congelé.

Une fois que votre seringue a été sortie du réfrigérateur et est restée à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'injection, elle doit être utilisée dans les 7 jours ou jetée.

Ne pas utiliser Nespo après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. AUTRES INFORMATIONS

Que contient Nespo

Nespo est présenté en seringue préremplie contenant chacune 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 microgrammes de substance active, la darbepoetin alfa.

Nespo contient également du phosphate monosodique anhydre, du phosphate disodique anhydre, du chlorure de sodium, du polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables.

A quoi ressemble Nespo et contenu de l'emballage extérieur

Nespo est un liquide clair, incolore ou légèrement opalescent. Si le liquide est trouble ou présente des particules visibles, vous ne devez pas l'utiliser.

Nespo est disponible en boîtes de 1 ou 4 seringues préremplies (toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées).

Les seringues peuvent être présentées sous plaquette thermoformée (boîte de 1seringue et boîte de 4 seringues) ou sans plaquette thermoformée (boîte de 1 seringue uniquement).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant :

Fabricant :
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

Ce médicament n'est plus autorisé

Informations complémentaires

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local de la Compagnie autorisée à commercialiser Nespo.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu

---

7. INSTRUCTIONS POUR L'INJECTION DE NESPO EN SERINGUE PREREMPLIE

Ce paragraphe contient les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Nespo. Il est important de ne pas essayer de vous faire vous-même l'injection à moins que votre médecin, votre pharmacien ou l'infirmier(ère) ne vous aient montré comment faire. Si vous avez des questions sur l'injection, demandez conseil à votre médecin ou à l'infirmier(ère).

Comment s'injecter ou se faire injecter Nespo en seringue préremplie ?

Votre médecin vous a prescrit Nespo en seringue préremplie en vue d'une injection dans la région située juste sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée. Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) vous indiqueront la dose de Nespo à prendre et à quelle fréquence il doit être injecté.

Matériel

Pour vous administrer une injection, vous aurez besoin :

- d'une nouvelle seringue préremplie de Nespo ; et
- de tampons imbibés d'alcool ou similaire

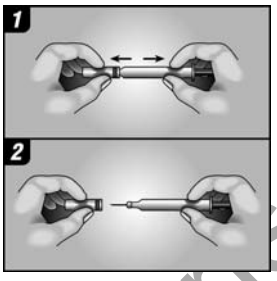
Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée de Nespo ?

1. Sortez la seringue préremplie de Nespo du réfrigérateur. Laissez la seringue préremplie à température ambiante pendant environ 30 minutes. Cela permettra une injection plus confortable. Ne réchauffez pas Nespo d'une autre façon (par exemple, ne pas la mettre dans le four à micro-ondes ou dans l'eau chaude). De même, ne laissez pas la seringue exposée directement au soleil.
2. Ne pas agiter la seringue préremplie.
3. **Ne retirez pas** le capuchon de la seringue avant d'être prêt à injecter.
4. Vérifiez qu'il s'agit bien de la dose prescrite par votre médecin.
5. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP:). Ne l'utilisez pas si la date a dépassé le dernier jour du mois indiqué.
6. Vérifiez l'apparence de Nespo. Le liquide doit être clair, incolore ou légèrement opalescent. S'il est trouble ou s'il y a des particules dans le liquide,vous ne devez pas l'utiliser.
7. **Lavez-vous les mains soigneusement.**
8. Installez-vous dans un endroit confortable, bien éclairé et placez à portée de main sur une surface propre tout le matériel dont vous aurez besoin.

Ce médicament n'est plus autorisé

Comment dois-je préparer mon injection de Nespo ?

Avant de vous injecter Nespo, vous devez procéder comme indiquer ci-dessous :



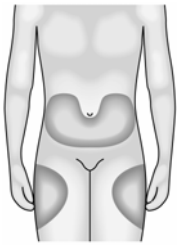
1. Pour éviter de tordre l'aiguille, tirez précautionneusement le capuchon de l'aiguille sans le tourner comme le montrent les figures 1 et 2.

2. Ne touchez pas l'aiguille et ne poussez pas le piston.

3. Vous pouvez remarquer une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Il n'est pas nécessaire d'éliminer la bulle avant l'injection. L'injection de la solution avec la bulle d'air n'est pas douloureuse.

4. Vous pouvez maintenant utiliser la seringue préremplie

Où dois-je faire mon injection ?



Les sites d'injection recommandés sont le haut des cuisses et l'abdomen. Si quelqu'un d'autre pratique l'injection, il peut également la faire sur la partie arrière de vos bras.

Vous pouvez changer de site d'injection si vous trouvez que le site d'injection est rouge ou douloureux.

Comment se pratique l'injection ?

1. Désinfectez votre peau en utilisant un tampon imbibé d'alcool et pincez délicatement la peau (sans la comprimer) entre le pouce et l'index.

2. Introduisez complètement l'aiguille dans la peau comme cela vous l'a été montré par votre médecin ou votre infirmier(ère).

3. Tirez légèrement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau sanguin n'a été atteint. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et introduisez-la ailleurs.

4. Poussez le piston doucement et avec une pression constante, en maintenant toujours votre peau pincée, jusqu'à ce que la seringue soit vide.
5. Retirez l'aiguille et relâchez la peau.

6. Si vous remarquez une goutte de sang, vous pouvez l'essuyer délicatement avec un coton ou de la gaze. Ne frottez pas le site d'injection. Si nécessaire, vous pouvez recouvrir d'un pansement le site d'injection.

7. Une seringue ne peut servir que pour une seule injection. N'utilisez jamais la solution de Nespo restant dans la seringue préremplie.

N'oubliez pas :

Si vous rencontrez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à l'infirmier(ère).

Que faire des seringues préremplies usagées ?

- Ne remettez pas le capuchon sur les aiguilles usagées, vous pourriez accidentellement vous piquer
- Tenez les seringues usagées hors de la portée et de la vue des enfants.

Ce médicament n'est plus autorisé

- Les seringues usagées doivent être éliminées conformément à la règlementation en vigueur. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Nespo 15 microgrammes solution injectable en flacon
Nespo 25 microgrammes solution injectable en flacon
Nespo 40 microgrammes solution injectable en flacon
Nespo 60 microgrammes solution injectable en flacon
Darbepoetin alfa

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.

Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce que Nespo et dans quel cas est-il utilisé
2. Informations nécessaires avant d'utiliser Nespo.
3. Comment utiliser Nespo
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nespo
6. Autres informations

1. QU'EST-CE QUE NESPO ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Votre médecin vous a prescrit Nespo (un médicament antianémique) pour traiter l'anémie. Vous présentez une anémie lorsque votre sang ne contient pas assez de globules rouges. Les symptômes peuvent être une fatigue, une faiblesse et un essoufflement.

Le mode d'action de Nespo est strictement identique à celui de l'érythropoïétine, l'hormone naturelle. L'érythropoïétine est produite dans vos reins et stimule la production de globules rouges par la moelle osseuse. La substance active de Nespo est la darbepoetin alfa produite par la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1).

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale chronique

Nespo est utilisé pour le traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (dysfonctionnement rénal) chez l'adulte et l'enfant. L'insuffisance rénale entraîne souvent une anémie, les reins ne produisant pas assez d'érythropoïétine, l'hormone naturelle.

L'organisme va mettre un certain temps pour produire des globules rouges, il faudra environ quatre semaines avant d'en ressentir les effets. Les méthodes habituelles de dialyse n'affectent pas la capacité de Nespo à traiter l'anémie.

Si vous êtes traité par chimiothérapie

Nespo est utilisé pour traiter l'anémie symptomatique chez les patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

Ce médicament n'est plus autorisé

Un des principaux effets indésirables de la chimiothérapie est une production insuffisante de cellules sanguines par la moelle osseuse. Au début de la chimiothérapie, seuls les globules blancs semblent être affectés, en effet, les globules rouges ont une durée de vie plus longue dans la circulation sanguine. Vers la fin des cures de chimiothérapie, surtout si elles ont été nombreuses, le nombre de vos globules rouges peut diminuer, entraînant ainsi une anémie.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER NESPO

NE PAS utiliser Nespo:

- si on vous a diagnostiqué une hypertension artérielle qui n'est pas contrôlée par d'autres médicaments prescrits par votre médecin; ou
- si vous êtes allergique à Nespo (darbepoetin alfa), à la r-HuEPO ou à l'un des autres composants contenus dans Nespo.

Faites attention avec Nespo :

Prévenez votre médecin si vous souffrez ou avez souffert de:

- hypertension artérielle controlée par d'autres médicaments prescrits par votre médecin ;
- anémie falciforme ;
- crises d'épilepsie (convulsions) ;
- convulsions (crises ou attaques) ;
- atteinte hépatique ; ou
- absence de réponse significative aux traitements de l'anémie

Précautions particulières

- Si vous ressentez des symptômes incluant une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie, cela peut signifier que vous êtes atteint d'une érythroblastopénie qui a déjà été rapportée chez d'autres patients. L'érythroblastopénie correspond à un arrêt ou à une diminution de la production de globules rouges par votre organisme se traduisant par une anémie sévère. Si vous développez ces symptômes, vous devez contacter votre médecin qui déterminera la prise en charge la plus adaptée de votre anémie.
- Votre médecin devrait maintenir votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl.
- Si vous souffrez d'insuffisance rénale chronique, le risque que vous présentiez des problèmes cardiovasculaires graves est augmenté si votre taux d'hémoglobine est maintenu à un niveau trop élevé.
- Si vous êtes atteint d'un cancer vous devez être informé qu'Nespo peut agir comme un facteur de croissance des cellules sanguines et dans certaines circonstances peut avoir un impact négatif sur votre cancer. En fonction de votre situation personnelle, une transfusion peut être préférable.
- Un usage détourné chez un sujet sain peut entraîner des complications cardiovasculaires et mettre en jeu la vie du sujet.

Ce médicament n'est plus autorisé

Utilisation d'autres médicaments

L'effet de la ciclosporine et du tacrolimus pourrait être modifié par le nombre de globules rouges présents dans votre sang. Il est important de signaler à votre médecin si vous êtes traité par l'un de ces médicaments.

Informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Utilisation de Nespo avec des aliments et des boissons

Nespo n'est pas affecté par la prise d'aliments et de boissons.

Grossesse – Allaitement

Nespo n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il est important de signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ;
- soupçonnez d'être enceinte ; ou
- envisagez d'être enceinte.

En l'absence de données concernant le passage de la darbepoetin alfa dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par Nespo.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Nespo ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER NESPO

Après des examens sanguins, votre médecin a décidé de vous prescrire Nespo car votre taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 10 g/dl. Il vous indiquera la posologie qui vous est adaptée, afin de maintenir votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl. Cette posologie pourravarier selon que vous êtes un adulte ou un enfant.

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale chronique

Nespo est administré en une seule injection, soit une fois par semaine, soit une fois toutes les deux semaines, soit une fois par mois :

- sous la peau (sous-cutanée) ; ou
- dans une veine (intraveineuse).

Votre médecin choisira la voie d'administration la plus adaptée à votre cas.

Afin de corriger votre anémie, la dose initiale de Nespo calculée par kilogramme de votre poids corporel sera soit de :

- 0,75 microgramme une fois toutes les deux semaines, soit de
- 0,45 microgramme une fois par semaine.

Votre médecin effectuera des prises de sang régulières afin de contrôler l'amélioration de l'anémie et adaptera si nécessaire la posologie toutes les quatre semaines.

Ce médicament n'est plus autorisé

Une fois votre anémie corrigée, votre médecin continuera régulièrement à vérifier le nombre de globules rouges et pourra ajuster la posologie de façon à maintenir le contrôle de votre anémie de façon durable. Votre médecin vous informera si votre posologie doit être adaptée.
Votre médecin contrôlera régulièrement votre pression artérielle, surtout en début de traitement.

Dans certains cas, votre médecin vous recommandera une supplémentation en fer.

Votre médecin peut décider de changer la voie d'administration (sous la peau ou dans une veine). Dans ce cas, la dose initiée sera la même que celle que vous receviez précédemment. Des prises de sang permettront de s'assurer que le traitement de votre anémie reste efficace.

Si votre médecin décide de remplacer votre traitement de r-HuEPO (érythropoïétine produite par la technique de l'ADN recombinant) par Nespo, il décidera si vous devez être traité par Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La voie d'injection restera la même que celle de la r-HuEPO mais votre médecin vous précisera la dose à administrer, quand l'administrer, et pourra ajuster votre posologie si nécessaire.

Si vous êtes traité par chimiothérapie

Nespo est administré en une seule injection soit une fois par semaine, soit une fois toutes les trois semaines, sous la peau.

Afin de corriger votre anémie, la dose initiale de Nespo sera, soit de :
- 500 microgrammes une fois toutes les trois semaines (6,75 microgrammes de Nespo par kilogramme de poids corporel), soit de
- 2,25 microgrammes de Nespo par kilogramme de poids corporel (une fois par semaine).

Votre médecin effectuera des prises de sang régulières afin de contrôler la correction de l'anémie et adaptera si nécessaire la posologie. Votre traitement sera poursuivi pendant quatre semaines environ après la fin de la chimiothérapie ou jusqu'à la correction de votre anémie. Votre médecin vous dira exactement quand arrêter Nespo.

Dans certains cas, votre médecin vous recommandera une supplémentation en fer.

Si vous avez utilisé plus de Nespo que vous n'auriez dû

A priori, vous ne risquez pas d'avoir de conséquence grave si vous avez pris plus de Nespo que nécessaire. Toutefois, contactez votre médecin, l'infirmier(ère) ou le pharmacien, si cela vous arrive. Si vous ne vous sentez pas bien, contactez immédiatement votre médecin, l'infirmier(ère) ou le pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Nespo

Si vous avez oublié une dose de Nespo, contactez votre médecin pour discuter de la date de la prochaine injection.

4. EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Nespo est susceptible d'entraîner des effets indésirables bien que tous n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez certains patients recevant Nespo :

Très fréquents (observés chez plus de 10 personnes sur 100)

- Pression sanguine élevée (hypertension artérielle)
- Rétention d'eau (œdème)

Ce médicament n'est plus autorisé

Fréquents (observés chez plus de 1 personne sur 100)

- Formation de caillots sanguins (thrombose)
- Douleur autour du point d'injection
- Rash et/ou rougeur de la peau

Rares (observés chez plus d'une personne sur 10 000)

- Réactions allergiques sévères pouvant inclure :
- Réactions allergiques subites (anaphylaxie) pouvant conduire à une mise en danger du pronostic vital
- Gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant entrainer des difficultés de déglutition ou de respiration (œdème de Quincke)
- Difficultés respiratoires (dyspnées)
- Rash cutané
- Urticaire

Très rares (observés chez moins d'une personne sur 10 000)

- Erythroblastopénie – (anémie, fatigue inhabituelle, manque d'énergie)

Des convulsions (crises ou attaques) ont été observées chez des patients traités par Nespo

Si vous ressentez un de ces symptômes ou si vous observez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, l'infirmier(ère) ou le pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NESPO

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le produit de la lumière.

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC). Ne pas congeler. Ne pas utiliser Nespo si vous pensez qu'il a été congelé.
Une fois que le flacon a été sorti du réfrigérateur et est resté à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'injection, il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

Ne pas utiliser Nespo après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. AUTRES INFORMATIONS

Que contient Nespo

Nespo est présenté en flacons contenant chacun 15, 25, 40 ou 60 microgrammes de substance active, la darbepoetin alfa.

Nespo contient également du phosphate monosodique anhydre, du phosphate disodique anhydre, du chlorure de sodium, du polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables.

Ce médicament n'est plus autorisé

Comment se présente Nespo et contenu de l'emballage extérieur

Nespo est un liquide clair, incolore ou légèrement opalescent. Si le liquide est trouble ou présente des particules visibles, vous ne devez pas l'utiliser.

Nespo est disponible en boîtes de 1 et 4 flacons (tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant :

Fabricant :
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

Informations complémentaires

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local de la Compagnie autorisée à commercialiser Nespo.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Nespo 10 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 15 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 20 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 30 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 40 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 50 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 60 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 80 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 100 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 130 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 150 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 300 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Nespo 500 microgrammes solution injectable en stylo prérempli (SureClick)
Darbepoetin alfa

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.

Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce que Nespo et dans quel cas est-il utilisé
2. Informations nécessaires avant d'utiliser Nespo
3. Comment utiliser Nespo
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nespo
6. Autres informations
7. Instructions pour l'injection de Nespo en seringue préremplie

1. QU'EST-CE QUE NESPO ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Votre médecin vous a prescrit Nespo (un médicament antianémique) pour traiter l'anémie. Vous présentez une anémie lorsque votre sang ne contient pas assez de globules rouges. Les symptômes peuvent être une fatigue, une faiblesse et un essoufflement.

Le mode d'action de Nespo est strictement identique à celui de l'érythropoïétine, l'hormone naturelle. L'érythropoïétine est produite dans vos reins et stimule la production de globules rouges par la moelle osseuse. La substance active de Nespo est la darbepoetin alfa produite par la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1).

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale chronique

Nespo est utilisé pour le traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (dysfonctionnement rénal) chez l'adulte et l'enfant. L'insuffisance rénale entraîne souvent une anémie, les reins ne produisant pas assez d'érythropoïétine, l'hormone naturelle.

Ce médicament n'est plus autorisé

L'organisme va mettre un certain temps pour produire des globules rouges, il faudra environ quatre semaines avant d'en ressentir les effets. Les méthodes habituelles de dialyse n'affectent pas la capacité de Nespo à traiter l'anémie.

Si vous êtes traité par chimiothérapie

Nespo est utilisé pour traiter l'anémie symptomatique chez les patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

Un des principaux effets indésirables de la chimiothérapie est une production insuffisante de cellules sanguines par la moelle osseuse. Au début de la chimiothérapie, seuls les globules blancs semblent être affectés, en effet, les globules rouges ont une durée de vie plus longue dans la circulation sanguine. Vers la fin des cures de chimiothérapie, surtout si elles ont été nombreuses, le nombre de vos globules rouges peut diminuer, entraînant ainsi une anémie.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER NESPO

NE PAS utiliser Nespo:

- si on vous a diagnostiqué une hypertension artérielle qui n'est pas contrôlée par d'autres médicaments; ou
- si vous êtes allergique à Nespo (darbepoetin alfa), à la r-HuEPO ou à l'un des autres composants contenus dans Nespo.

Faites attention avec Nespo :
Prévenez votre médecin si vous souffrez ou avez souffert de:

- hypertension artérielle contrôlée par d'autres médicaments prescrits par votre médecin ;
- anémie falciforme ;
- crises d'épilepsie (convulsions) ;
- convulsions (crises ou attaques) ;
- atteinte hépatique ;
- absence de réponse significative aux traitements de l'anémie ou
- allergie au latex : le capuchon de protection du stylo prérempli contient un dérivé du latex.

Précautions particulières

- Si vous ressentez des symptômes incluant une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie, cela peut signifier que vous êtes atteint d'une érythroblastopénie qui a déjà été rapportée chez d'autres patients. L'érythroblastopénie correspond à un arrêt ou à une diminution de la production de globules rouges par votre organisme se traduisant par une anémie sévère. Si vous développez ces symptômes, vous devez contacter votre médecin qui déterminera la prise en charge la plus adaptée de votre anémie.
- Votre médecin devrait maintenir votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl.

Ce médicament n'est plus autorisé

- Si vous souffrez d'insuffisance rénale chronique, le risque que vous présentiez des problèmes cardiovasculaires graves est augmenté si votre taux d'hémoglobine est maintenu à un niveau trop élevé.

- Si vous êtes atteint d'un cancer vous devez être informé qu'Nespo peut agir comme un facteur de croissance des cellules sanguines et dans certaines circonstances peut avoir un impact négatif sur votre cancer. En fonction de votre situation personnelle, une transfusion peut être préférable.

- Un usage détourné chez un sujet sain peut entraîner des complications cardiovasculaires et mettre en jeu la vie du sujet.

Utilisation d'autres médicaments

L'effet de la ciclosporine et du tacrolimus pourrait être modifié par le nombre de globules rouges présents dans votre sang. Il est important de signaler à votre médecin si vous êtes traité par l'un de ces médicaments.

Veuillez signaler à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même ceux ne nécessitant pas de prescription.

Utilisation de Nespo avec des aliments et des boissons

Nespo n'est pas affecté par la prise d'aliments et de boissons.

Grossesse – Allaitement

Nespo n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il est important de signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ;

- soupçonnez d'être enceinte ; ou

- envisagez d'être enceinte.

En l'absence de données concernant le passage de la darbepoetin alfa dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par Nespo.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Nespo ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER LE STYLO PRÉREMPLI NESPO (SURECLICK)

Après des examens sanguins, votre médecin vous a prescrit Nespo car votre taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 10 g/dl. Votre injection doit se faire sous la peau (sous-cutanée), vous pouvez donc utiliser le stylo prérempli Nespo. Votre médecin vous indiquera la posologie qui vous est adaptée, afin de maintenir votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl. Cette posologie pourra varier selon que vous êtes un adulte ou un enfant.

Auto-administration de Nespo

Votre médecin a décidé que l'administration par vous-même, une infirmière ou un proche est le moyen le plus adapté pour injecter Nespo. Votre médecin, infirmier(ère) ou pharmacien vous montreront comment procéder à l'injection à l'aide du stylo prérempli. N'essayez pas de procéder à l'injection si

Ce médicament n'est plus autorisé

vous n'y avez pas été formé. **Ne vous injectez jamais Nespo dans une veine. Le stylo prérempli n'est conçu que pour procéder à une injection dans la zone située sous la peau.**

Pour les instructions relatives à l'utilisation du stylo prérempli, veuillez lire la rubrique à la fin de cette notice.

Si vous souffrez d'une insuffisance rénale chronique

Le stylo prérempli Nespo est administré en une seule injection, soit une fois par semaine, soit une fois toutes les deux semaines, soit une fois par mois.

Afin de corriger votre anémie, la dose initiale de Nespo calculée par kilogramme de poids corporel sera soit de :
- 0,75 microgramme une fois toutes les deux semaines, soit de
- 0,45 microgramme une fois par semaine.

Votre médecin effectuera des prises de sang régulières afin de contrôler l'amélioration de l'anémie et adaptera si nécessaire la posologie toutes les quatre semaines.

Une fois votre anémie corrigée, votre médecin continuera régulièrement à vérifier le nombre de globules rouges et pourra ajuster la posologie de façon à maintenir le contrôle de votre anémie de façon durable. Votre médecin vous informera si votre posologie doit être adaptée.

Votre médecin contrôlera régulièrement votre pression artérielle, surtout en début de traitement.

Dans certains cas, votre médecin vous recommandera une supplémentation en fer.

Votre médecin peut décider de changer la voie d'administration (de sous-cutanée (sous la peau) à intra-veineuse (dans une veine)). Dans ce cas, la dose initiée sera la même que celle que vous receviez précédemment. Des prises de sang permettront de s'assurer que le traitement de votre anémie reste efficace.

Si votre médecin décide de remplacer votre traitement de r-HuEPO (érythropoïétine produite par la technique de l'ADN recombinant) par Nespo, il décidera si vous devez être traité par Nespo une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La voie d'administration restera la même que celle de la r-HuEPO mais votre médecin vous précisera la dose à administrer, quand l'administrer, et pourra ajuster votre posologie si nécessaire.

Si vous êtes traité par chimiothérapie

Nespo est administré en une seule injection soit une fois par semaine, soit une fois toutes les trois semaines, sous la peau.

Afin de corriger votre anémie, la dose initiale de Nespo sera, soit de :
- 500 microgrammes une fois toutes les trois semaines (6,75 microgrammes de Nespo par kilogramme de poids corporel une fois toutes les trois semaines), soit de
- 2,25 microgrammes de Nespo par kilogramme de poids corporel (une fois par semaine).

Votre médecin effectuera des prises de sang régulières afin de contrôler la correction de l'anémie et adaptera si nécessaire la posologie. Votre traitement sera poursuivi pendant quatre semaines environ après la fin de la chimiothérapie ou jusqu'à la correction de votre anémie. Votre médecin vous dira exactement quand arrêter Nespo.

Dans certains cas, votre médecin vous recommandera une supplémentation en fer.

Si vous avez utilisé plus de Nespo que vous n'auriez dû

A priori, vous ne risquez pas d'avoir de conséquence grave si vous avez pris plus de Nespo que nécessaire. Toutefois, contactez votre médecin, l'infirmier(ère) ou le pharmacien, si cela vous arrive.

Ce médicament n'est plus autorisé

Si vous ne vous sentez pas bien, contactez immédiatement votre médecin, l'infirmier(ère) ou le pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Nespo

Si vous avez oublié une dose de Nespo, contactez votre médecin pour discuter de la date de la prochaine injection.

4. EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Nespo est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez certains patients recevant Nespo :

Très fréquents (observés chez plus de 10 personnes sur 100)

- Pression sanguine élevée (hypertension artérielle)
- Rétention d'eau (œdème)

Fréquents (observés chez plus de 1 personne sur 100)

- Formation de caillots sanguins (thrombose)
- Douleur autour du point d'injection
- Rash et/ou rougeur de la peau

Rares (observés chez plus d'une personne sur 10 000)

- Réactions allergiques sévères pouvant inclure :
- Réactions allergiques subites (anaphylaxie) pouvant conduire à une mise en danger du pronostic vital
- Gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant entrainer des difficultés de déglutition ou de respiration (œdème de Quincke)
- Difficultés respiratoires (dyspnées)
- Rash cutané
- Urticaire

Très rares (observés chez moins d'une personne sur 10 000)

- Erythroblastopénie – (anémie, fatigue inhabituelle, manque d'énergie)

Des convulsions (crises ou attaques) ont été observées chez des patients traités par Nespo

Si vous ressentez un de ces symptômes ou si vous observez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, l'infirmier(ère) ou le pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NESPO

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Ce médicament n'est plus autorisé

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC). Ne pas congeler. N'utilisez pas Nespo si vous pensez qu'il a été congelé. Une fois que votre stylo a été sorti du réfrigérateur et est resté à température ambiante environ 30 minutes avant l'injection, il doit être utilisé dans les 7 jours ou jeté.

Ne pas utiliser Nespo après la date de péremption indiquée sur l'étui et sur l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. AUTRES INFORMATIONS

Que contient Nespo

Nespo (SureClick) est présenté en stylo prérempli contenant chacun 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 ou 500 microgrammes de substance active, la darbepoetin alfa.

Nespo (SureClick) contient également du phosphate monosodique anhydre, du phosphate disodique anhydre, du chlorure de sodium, du polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Nespo et contenu de l'emballage extérieur

Nespo est un liquide clair, incolore ou légèrement opalescent. Si le liquide est trouble ou présente des particules visibles, vous ne devez pas l'utiliser.
Nespo est présenté en boîtes de 1 ou 4 stylos préremplis (toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant :

Fabricant :
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italie

Informations complémentaires

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local de la Compagnie autorisée à commercialiser Nespo.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu

---

Ce médicament n'est plus autorisé

7. INSTRUCTIONS POUR L'INJECTION DE NESPO EN STYLO PREREMPLI (SURECLICK)

Cette rubrique contient les instructions permettant d'utiliser correctement Nespo stylo prérempli. Il est important de ne pas essayer de vous faire vous-même l'injection à moins que votre médecin votre pharmacien ou l'infirmière ne vous aient montré comment faire. Si vous avez des questions sur l'injection, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou à l'infirmier(ère).

Comment s'injecter ou se faire injecter Nespo stylo prérempli (SureClick)

Votre médecin vous a prescrit Nespo en stylo prérempli en vue d'une injection dans la région située juste sous la peau. Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) vous indiqueront la dose à prendre et à quelle fréquence celle-ci doit être injectée. Chaque stylo prérempli ne peut être utilisé que pour une seule injection.

Matériel nécessaire

Pour vous administrer une injection, vous aurez besoin :

- d'un nouveau stylo prérempli de Nespo et
- de tampons imbibés d'alcool ou similaire ;

Préparation d'une injection de Nespo

1. Sortez le stylo prérempli de Nespo du réfrigérateur. Pour une injection plus confortable, laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant environ 30 minutes. Ne réchauffez pas Nespo d'une autre façon (par exemple, ne pas le mettre dans le four à micro-ondes ou dans l'eau chaude). De même, ne laissez pas le stylo prérempli exposé directement au soleil.

1. Ne pas agiter le stylo prérempli.

2. Ne retirez pas le capuchon gris de protection du stylo prérempli avant d'être prêt à effectuer l'injection

4 Vérifiez qu'il s'agit bien de la dose prescrite par votre médecin.

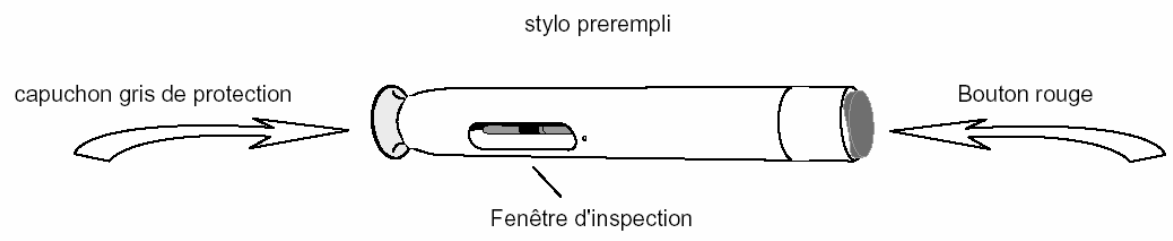
5. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo prérempli (EXP). Ne l'utilisez pas si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.

6. Vérifiez l'apparence de Nespo à travers la fenêtre d'inspection. Le liquide doit être clair, incolore ou légèrement opalescent. En présence d'un trouble ou de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.

7. **Lavez-vous les mains soigneusement.**

8. Installez-vous dans un endroit confortable, bien éclairé et placez à portée de main sur une surface propre tout le matériel dont vous aurez besoin

Ce médicament n'est plus autorisé



7a. Choisir et préparer le site d'injection

1. Choisissez le site d'injection

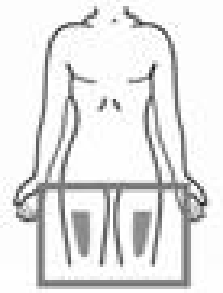
Le site d'injection doit être ferme afin que le stylo fonctionne correctement.

Le site d'injection recommandé est le dessus de la cuisse.

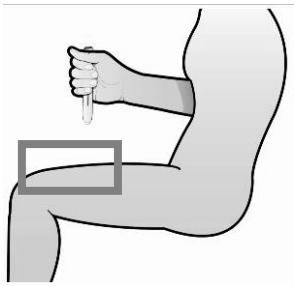
Alternez les sites d'injection :
Il peut être nécessaire d'alterner les sites d'injection afin d'éviter toute douleur au site d'injection.

N'injectez pas sur des zones où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure. Evitez les zones comportant des cicatrices.

2a. Instructions pour l'injection au niveau du site recommandé



Le dessus **de la cuisse** est le site d'injection recommandé.



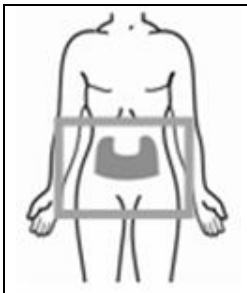
2b. Instructions pour l'injection au niveau d'autres sites d'injection

Lorsque vous utilisez un autre site d'injection, il est important d'étirer suffisamment la peau afin de réussir l'injection.

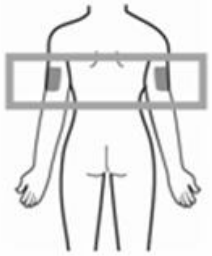
Technique de l'étirement

Assurez-vous que la peau située en dessous et autour du stylo prérempli est ferme et tendue afin que la résistance soit suffisante pour que l'embout de sécurité se rétracte complètement et déverrouille le stylo.

Ce médicament n'est plus autorisé



Vous pouvez utiliser l'**abdomen**, à l'exception de la zone de 5 cm autour du nombril. Pour l'abdomen, il est recommandé de vous allonger sur le dos et de tendre la peau au niveau du site d'injection pour créer une surface ferme et tendue.



Si une autre personne pratique l'injection, elle peut également utiliser la partie **extérieure du haut des bras**. Pour cette partie du corps, il est recommandé de tendre la peau pour créer une surface ferme et tendue.

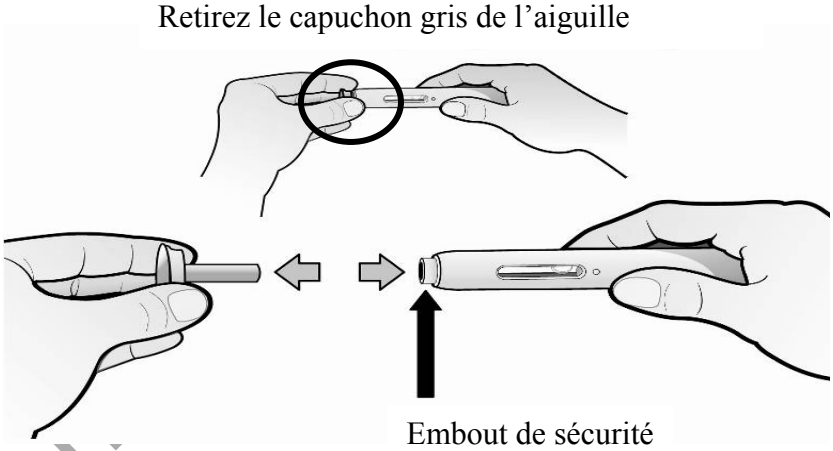
3. Préparer le site d'injection

Afin de préparer la zone où Nespo sera injecté, nettoyez la peau avec un coton imbibé d'alcool. **Ne touchez plus cette zone avant de procéder à l'injection.**

7b. Injection de Nespo avec le stylo prérempli

1. Retirez le capuchon gris de l'aiguille.

Retirez le capuchon gris de l'aiguille



Embout de sécurité

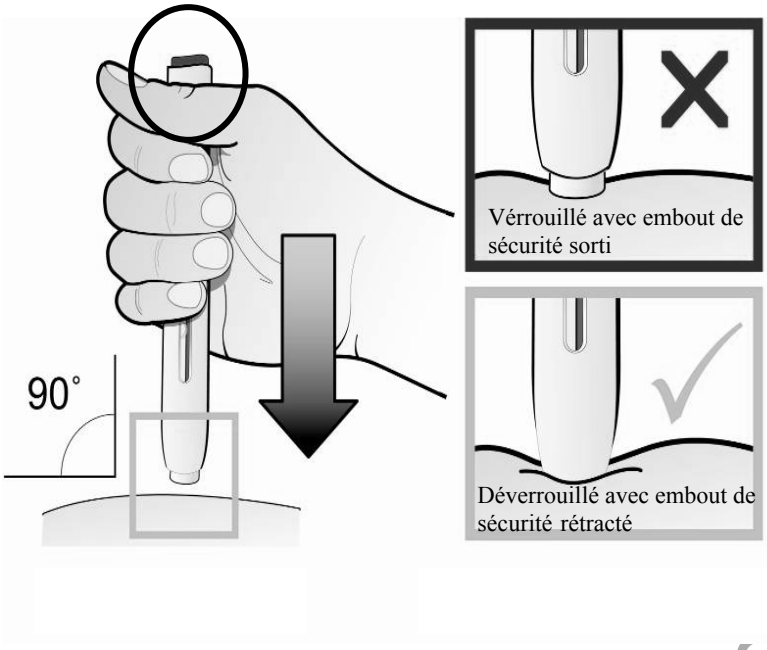
∅ **Ne tournez pas** le capuchon gris

∅ **N'essayez pas** de remettre le capuchon de **l'aiguille sur le stylo**

✔ **Retirez** le capuchon gris dans l'axe du stylo

Ce document n'est plus autorisé

2. Ne touchez pas au bouton rouge. Appuyez fermement le stylo prérempli sur la peau pour déverrouiller le capuchon de sécurité.

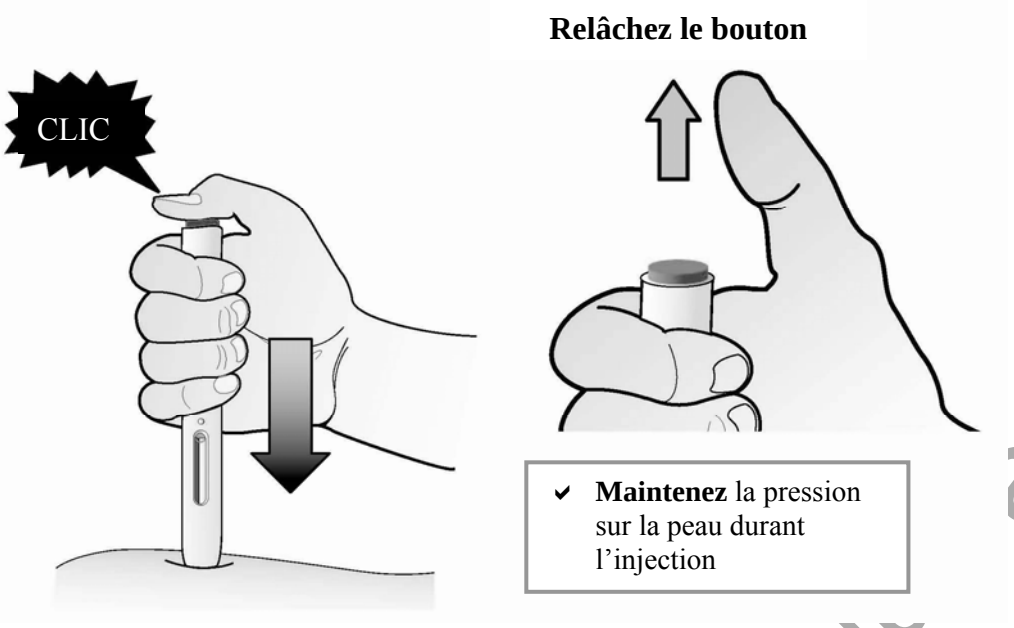


∅	**N'appuyez pas** sur le bouton rouge tant que l'embout de sécurité n'est pas complètement rétracté

✔	**Maintenez** une pression suffisante afin que l'embout jaune de sécurité se rétracte complètement et débloque le bouton rouge.
✔	**Tenez** le stylo prérempli à angle droit (90°) sur le site d'injection

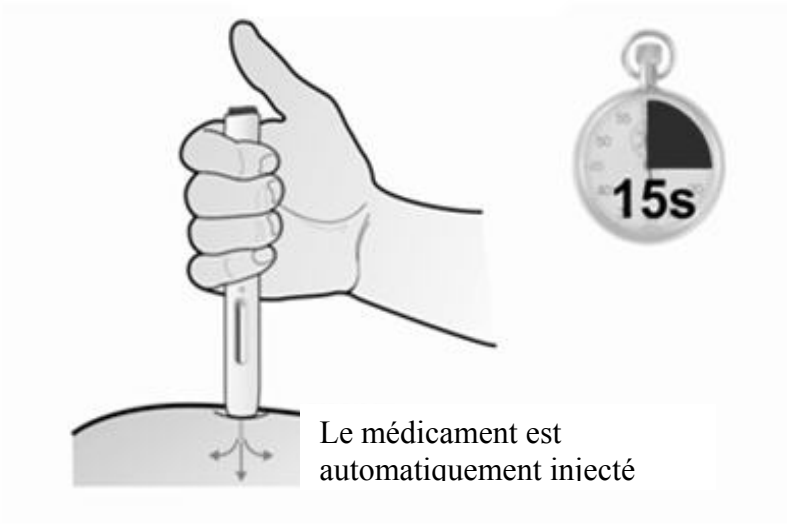
Ce médicament n'est plus autorisé

3. Appuyez brièvement sur le bouton rouge et relâchez le.



✔ **Maintenez** la pression sur la peau durant l'injection

4. Comptez lentement jusqu'à 15 secondes pour terminer l'injection.

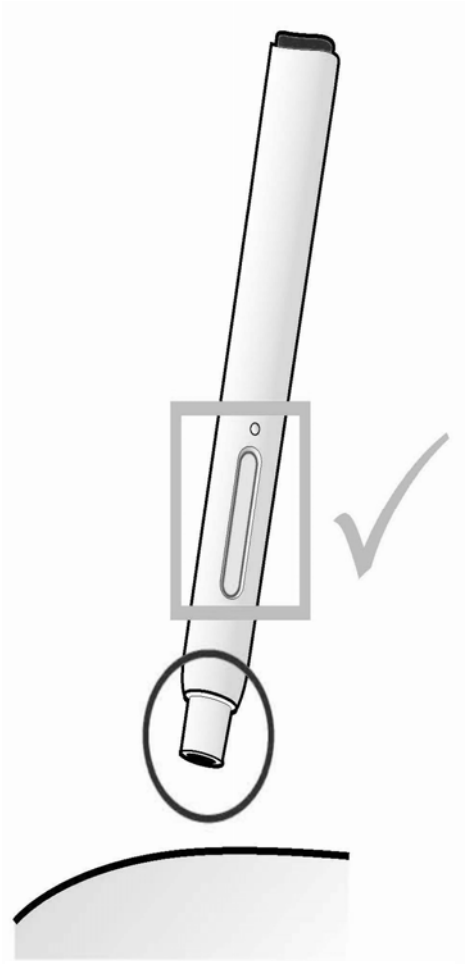


∅ **Ne bougez pas** le stylo prérempli durant l'injection

✔ **Attendez** la fin de l'injection avant de relâcher la pression.
✔ **Il se peut que vous entendiez un second clic lorsque le bouton rouge remonte**

Ce mo[illegible]est plus autorisé

5. Vérifiez la fenêtre pour vous assurer que toute la dose a été injectée



L'embout de sécurité est sorti après utilisation

✔ **Assurez-vous** que la fenêtre est bien devenue jaune

! Si la fenêtre n'est pas jaune, contactez votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien

Il peut y avoir une goutte de sang au niveau du site d'injection. Vous pouvez tamponner avec du coton ou de la gaze le site d'injection.

Ne frottez pas le site d'injection. En cas de besoin vous pouvez couvrir le site d'injection avec un pansement.

Souvenez-vous

Si vous avez des difficultés, n'hésitez pas à demander de l'aide auprès de votre médecin ou de votre infirmière.

Elimination des stylos prérempli usagés

- Les stylos prérempli Nespo ne doivent JAMAIS être réutilisés.
- Ne remettez JAMAIS le capuchon gris de protection sur le stylo prérempli usagé.
- Le stylo prérempli usagé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Ce médicament n'est plus autorisé

Insert additionnel et optionnel :

RECTO- Guide d'utilisation :

FRANÇAIS	Nespo Sureclick Stylo Prérempli – Lire la notice d'information avant utilisation			
	Le site d'injection <u>recommandé</u> est le dessus de la cuisse	**<u>Les autres sites possibles</u>** <u>d'injections sont l'abdomenou la partie extérieure du haut des bras</u>	**Etirer la peau** <u>au niveau des autres sites possibles d'injections</u> Etirer Le site d'injection doit être ferme et tendu	**Voir au verso pour les étapes relatives à l'injection**

VERSO- Guide d'utilisation :

FRANÇAIS	(1) Retirez le capuchon gris de l'aiguille ∅ Ne tournez pas le capuchon gris	(2) Ne touchez pas au bouton rouge. Appuyez fermement le stylo sur la peau pour déverouiller l'embout de sécurité X Vérouillé ✓ Déverouillé	(3) Appuyez brièvement sur le bouton rouge et relâchez-le Clic Maintenez le stylo déverrouillé contre la peau	(4) Comptez lentement jusqu'à 15 pour effectuer complètement l'injection	(5) Vérifiez la fenêtre ✓ L'injection est terminée lorsque la fenêtre est devenue totalement jaune

Ce médicament n'est plus autorisé