

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 10 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 10 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,4 ml-ben (25 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként a Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése a Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszáadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az

eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegekben. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegben végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegben végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonyságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyság-skálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban figyelték megértékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a többifennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontroll csoportok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív kockázatházárd 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll -csoportok javára. Ezekben a vizsgálatokban kimutatták a halálozás konzisztens, magyarázat nélkülíztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a kontrollhoz képest, különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedéshez kapcsolódóanekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több, mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízisének eredménye szerint a számított relatív kockázathazard pontbecslés alapján értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin -kezelés 13 g/dl-t meg nem haladó alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,4 ml oldatos injekció 10 µg Nespo-t tartalmaz (25 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/001 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/002 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/033 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 15 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 15 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,375 ml-ben (40 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése a Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vörösvérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobinnal emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

Szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
csont- és izomrendszer	gyakori ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	ízületi fájdalom
szervezet/általában	gyakori ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	perifériás ödéma
alkalmazási hely	gyakori ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	fájdalom a beadási helyen
érrendszeri elváltozások	gyakori ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	tromboembóliás reakciók

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályozója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidrát tartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegekben. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegben végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonyságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyság-skálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív kockázat értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnel az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-

ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegekben, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövödmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőket kivették a

hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,375 ml oldatos injekció 15 µg Nespo-t tartalmaz (40 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az szintelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/003 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/004 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/035 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 20 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 20 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,5 ml-ben (40 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2, g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a reticulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél reticulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedésről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkíütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrolllos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrolllos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

Szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
csont- és izomrendszer	gyakori ($> 1\%, \leq 10\%$)	ízületi fájdalom
szervezet/általában	gyakori ($> 1\%, \leq 10\%$)	perifériás ödéma
alkalmazási hely	gyakori ($> 1\%, \leq 10\%$)	fájdalom a beadási helyen
érrendszeri elváltozások	gyakori ($> 1\%, \leq 10\%$)	tromboembóliás reakciók

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidrát tartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegben végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbeteg végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonyságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyság-skálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes

túlélésre vonatkozó relatív hazard 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív hazard értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegeknek a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatát vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnel az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhoz viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegekben a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegekben hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt

felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobint, a hematokrit értéket ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fetális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERESZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,5 ml oldatos injekció 20 µg Nespo-t tartalmaz (40 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/005 1 db fecskendő buborékfóliában

EU/1/01/184/006 4 db fecskendő buborékfóliában

EU/1/01/184/035 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 30 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 30 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,3 ml-ben (100 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a reticulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél reticulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezenél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollált klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollált klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vörösvérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

Szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
csont- és izomrendszer	gyakori ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	ízületi fájdalom
szervezet/általában	gyakori ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	perifériás ödéma
alkalmazási hely	gyakori ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	fájdalom a beadási helyen
érrendszeri elváltozások	gyakori ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	tromboembóliás reakciók

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályozója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidrát tartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegekben. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegben végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonyságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyság-skálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív kockázat értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnel az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-

ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegekben, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövödmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőket kivették a

hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,3 ml oldatos injekció 30 µg Nespo-t tartalmaz (100 µg/ml).

A fecskendők vagy buboréksomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buboréksomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az szintelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/007 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/008 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/036 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 40 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 40 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,4 ml-ben (100 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken. Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a reticulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél reticulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövödményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,4 ml oldatos injekció 40 µg Nespo-t tartalmaz (100 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/009 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/010 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/037 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 50 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 50 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,5 ml-ben (100 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a reticulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél reticulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezenél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vörösvérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebot). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnel az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkózitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,5 ml oldatos injekció 50 µg Nespo-t tartalmaz (100 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/011 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/012 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/038 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 60 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 60 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,3 ml-ben (200 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollált klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollált klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vörösvérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javaslatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebot). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív hazard értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,3 ml oldatos injekció 60 µg Nespo-t tartalmaz (200 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/013 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/014 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/039 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 80 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 80 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,4 ml-ben (200 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebot). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív hazard értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövödmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,4 ml oldatos injekció 80 µg Nespo-t tartalmaz (200 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/015 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/016 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/040 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 100 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 100 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,5 ml-ben (200 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t-et szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezenél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollált klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollált klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebot). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,5 ml oldatos injekció 100 µg Nespo-t tartalmaz (200 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az szintelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Változtatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/017 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/018 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/041 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 130 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 130 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,65 ml-ben (200 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrlást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a reticulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél reticulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumor növekedését serkenthetik. Több kontrollált klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollált klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebot). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidrát tartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív hazard értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,65 ml oldatos injekció 130 µg Nespo-t tartalmaz (200 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/069 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/070 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/072 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 150 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 150 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,3 ml-ben (500 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a reticulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél reticulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebot). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív hazard értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,3 ml oldatos injekció 150 µg Nespo-t tartalmaz (500 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/019 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/020 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/042 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 300 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 300 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 0,6 ml-ben (500 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknak adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezenél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollált klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollált klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vörösvérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegén végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 0,6 ml oldatos injekció 300 µg Nespo-t tartalmaz (500 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/021 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/022 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/043 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 500 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 500 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 1 ml-ben (500 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a reticulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél reticulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezenél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen

gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebot). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív hazard értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután a fecskendőt kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött fecskendőt tartalmaz. 1 ml oldatos injekció 500 µg Nespo-t tartalmaz (500 µg/ml).

A fecskendők vagy buborékcsoomagolásban találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékcsoomagolás nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy fecskendővel csak egy dózis adható. Az előretöltött fecskendőben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az szintelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Változtatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/031 1 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/032 4 db fecskendő buborékfóliában
EU/1/01/184/044 1 db fecskendő buborékfólia nélkül

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 15 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden injekciós üveg 15 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 1 ml-ben (15 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció injekciós üvegben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, injekciós üvegben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós üveget kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy injekciós üveget tartalmaz, amely átlátszó üvegből készült és gumidugóval van lezárva. 1 ml oldatos injekció 15 µg Nespo-t tartalmaz (15 µg/ml).

A injekciós üvegek I-es típusú üvegből készültek és fluorpolimerrel bevont gumidugóval vannak lezárva.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós üveggel csak egy dózis adható. Az injekciós üvegben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az szintelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az injekciós üveg tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/023 1 db injekciós üveg
EU/1/01/184/024 4 db injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 25 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden injekciós üveg 25 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 1 ml-ben (25 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció injekciós üvegben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, injekciós üvegben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebot). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegben végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegén végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban figyelték megértékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a többifennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontroll csoportok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív kockázatházárd 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll -csoportok javára. Ezekben a vizsgálatokban kimutatták a halálozás konzisztens, magyarázat nélkülitisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a kontrollhoz képest, különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedéshez kapcsolódóanekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több, mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízisének eredménye szerint a számított relatív kockázathazard pontbecslés alapján értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin -kezelés 13 g/dl-t meg nem haladó alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós üveget kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy injekciós üveget tartalmaz, amely átlátszó üvegből készült és gumidugóval van lezárva. 1 ml oldatos injekció 25 µg Nespo-t tartalmaz (25 µg/ml).

A injekciós üvegek I-es típusú üvegből készültek és fluorpolimerrel bevont gumidugóval vannak lezárva.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós üveggel csak egy dózis adható. Az injekciós üvegben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az szintelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az injekciós üveg tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/025 1 db injekciós üveg
EU/1/01/184/026 4 db injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 40 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden injekciós üveg 40 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 1 ml-ben (40 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció injekciós üvegben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, injekciós üvegben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5-8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, egyes klinikai esetekben a vértranszfúzió a választandó daganatos betegek anémia-kezelésére. A rekombináns eritropoetin alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat értékelése alapján, az egyes betegeket is bevonva kell meghozni, a klinikai körülmények egyidejű figyelembe vételével. Ezen értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai; az a környezet, amelyben a beteget kezelik; valamint, hogy a beteg mit preferál (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 14 g/dl-es értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnel az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkózitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós üveget kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy injekciós üveget tartalmaz, amely átlátszó üvegből készült és gumidugóval van lezárva. 1 ml oldatos injekció 40 µg Nespo-t tartalmaz (40 µg/ml).

A injekciós üvegek I-es típusú üvegből készültek és fluorpolimerrel bevont gumidugóval vannak lezárva.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós üveggel csak egy dózis adható. Az injekciós üvegben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az szintelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az injekciós üveg tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/027 1 db injekciós üveg
EU/1/01/184/028 4 db injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 60 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden injekciós üveg 60 mikrogramm alfa-darbepoetint (darbepoetin alfa) tartalmaz 1 ml-ben (60 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció injekciós üvegben.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo használatra kész, injekciós üvegben kerül forgalomba. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5-8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túlادagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túlادagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás, lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós üveget kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy injekciós üveget tartalmaz, amely átlátszó üvegből készült és gumidugóval van lezárva. 1 ml oldatos injekció 60 µg Nespo-t tartalmaz (60 µg/ml).

A injekciós üvegek I-es típusú üvegből készültek és fluorpolimerrel bevont gumidugóval vannak lezárva.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós üveggel csak egy dózis adható. Az injekciós üvegben megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo-oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az szintelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az injekciós üveg tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet, és a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából lassan ajánlott injektálni.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/029 1 db injekciós üveg
EU/1/01/184/030 1 db injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 10 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 10 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,4 ml-ben (25 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) még nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollált klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollált klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,4 ml oldatos injekció 10 µg Nespo-t tartalmaz (25 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/045 1db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/057 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 15 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 15 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,375 ml-ben (40 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidrát tartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegekben. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegben végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,375 ml oldatos injekció 15 µg Nespo-t tartalmaz (40 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/046 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/058 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 20 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 20 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,5 ml-ben (40 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) még nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszáadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélózni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidrát tartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,5 ml oldatos injekció 20 µg Nespo-t tartalmaz (40 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/047 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/059 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 30 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 30 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,3 ml-ben (100 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 μ g (6,75 μ g/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 μ g/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 μ g, 300 μ g és a 150 μ g adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknak adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,3 ml oldatos injekció 30 µg Nespo-t tartalmaz (100 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/048 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/060 4 db előretöltött injekciós toll

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 40 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 40 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,4 ml-ben (100 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) még nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélózni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vörösvérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonyságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyság-skálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív hazard értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,4 ml oldatos injekció 40 µg Nespo-t tartalmaz (100 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésére vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/049 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/061 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 50 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 50 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,5 ml-ben (100 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) még nem haladó értékre emelés céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív hazard értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,5 ml oldatos injekció 50 µg Nespo-t tartalmaz (100 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/050 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/062 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 60 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 60 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,3 ml-ben (200 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) még nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrozis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszáadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tüvédjéje száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vörösvértranszfúziót kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,3 ml oldatos injekció 60 µg Nespo-t tartalmaz (200 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/051 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/063 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 80 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 80 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,4 ml-ben (200 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) még nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrozis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszáadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövödményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tüvédjéje száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimus, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,4 ml oldatos injekció 80 µg Nespo-t tartalmaz (200 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/052 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/064 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 100 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 100 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,5 ml-ben (200 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrozis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövödményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tüvédjéje száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegben végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,5 ml oldatos injekció 100 µg Nespo-t tartalmaz (200 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/053 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/065 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 130 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 130 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,65 ml-ben (200 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrlást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatását, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidrát tartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,65 ml oldatos injekció 130 µg Nespo-t tartalmaz (200 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/072 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/073 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 150 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 150 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,3 ml-ben (500 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrozis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknél adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövödményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tüvédjéje száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegekben. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegben végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,3 ml oldatos injekció 150 µg Nespo-t tartalmaz (500 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/054 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/066 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 300 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 300 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 0,6 ml-ben (500 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségteherrel függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjével, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, a súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélozni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A mellékhatásokat 7 randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos Nespo klinikai vizsgálatból származó adatok összesítése alapján állapították meg, amelyekben 2112 beteget kezeltek (1200 beteg kapott Nespo-t, 912 beteg placebo). Ezekbe a klinikai vizsgálatokba szolid tumoros (pl. tüdő-, emlő-, vastagbél-, ovarium-daganatos), és lymphoid malignus megbetegedésekben (pl. lymphoma-ban, myeloma multiplex-ben) szenvedő betegeket vontak be.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia

etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrát részek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrát részeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegen végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adagcsökkentéskor, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonytságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyagskálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövődmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házárd értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérum felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definiálása céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dózisfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumkoncentráció-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegeknél, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkozitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavart és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 0,6 ml oldatos injekció 300 µg Nespo-t tartalmaz (500 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az színtelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/055 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/067 4 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nespo 500 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött injekciós toll 500 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz 1 ml-ben (500 µg/ml).

Az alfa-darbepoetint géntechnológiával kínai hörcsög petefészek sejtenyészetből állítják elő (CHO-K1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SureClick).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó anémia kezelésére javasolt felnőtteknek és gyermekeknek.

Tünetekkel járó anémia kezelésére kemoterápiával kezelt nem myeloid malignus tumorban szenvedő felnőtt betegek esetében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nespo-kezelést a fenti betegségek kezelésében gyakorlott orvos végezze.

A Nespo (SureClick) használatra kész, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. A Nespo alkalmazása az injekciós tollból kizárólag subcutan úton történhet. A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatók.

Tünetekkel járó anémia kezelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében

Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által. A Nespo-t szubkután vagy intravénásan kell alkalmazni a hemoglobinszintnek 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meg nem haladó értékre emelése céljából. A perifériás vénák szúrásának elkerülése érdekében a szubkután alkalmazás azoknál a betegeknél ajánlott, akik nem részesülnek hemodialízis kezelésben.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra. A négy héten belüli 2 g/dl (1,25 mmol/l)-t meghaladó hemoglobin-emelkedés elkerülendő. Ha mégis előfordul, megfelelő adagolás-módosítást kell végezni, a megadott utasítás szerint.

A Nespo-kezelés két fázisból áll - a korrekciós és a fenntartó fázisból. A felnőttek ill. a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatás külön-külön kerül megadásra. Az 1 évesnél fiatalabb gyermekek kezelését nem vizsgálták.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

Korrekciós fázis

A kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásnál 0,45 µg/testtömeg-kg, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, 0,75 µg/ttkg kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [0,6 mmol/l]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Fenntartó fázis

A fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri Nespo adagolásra áttérő dializált betegek kezdő adagja a korábbi heti egyszeri dózis kétszerese kell legyen. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszerese. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a hemoglobin célérték fenntartható legyen.

Ha adagolásmódosítás szükséges a kívánt hemoglobinszint megtartásához, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy megfelelő adagolásmódosítással megmaradjon a kívánt hemoglobinszint.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a felnőtt betegek, akik hetente egyszer, kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri ill. kéthetente egyszeri Nespo-ra. A kezdeti hetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 200-zal való osztásával határozható meg. A kezdeti kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/minden második hét}$) a két hét alatt kapott teljes r-HuEPO-dózis 200-zal való osztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális kezelési dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek

Korrektív fázis

A 11. életévüket betöltött betegek számára, a kezdeti dózis szubkután vagy intravénás alkalmazásánál $0,45 \mu\text{g/testtömeg-kg}$, hetente egyszer adva. Alternatív megoldásként, dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, $0,75 \mu\text{g/ttkg}$ kezdő adag adható szubkután, kéthetente egyszer. Ha a hemoglobin emelkedése nem megfelelő (négy hét alatt kevesebb, mint 1 g/dl [$0,6 \text{ mmol/l}$]), a dózis kb. 25%-os emelése javasolt. A dózis nem emelhető gyakrabban, mint négyhetente egyszer.

Ha a hemoglobin-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobin el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A hemoglobin szintjét hetente vagy kéthetente kell mérni addig, amíg stabilizálódik. Ezt követően a hemoglobinszint hosszabb időközönként mérhető.

Az 1-10 év közötti gyermekek esetében nem áll rendelkezésre útmutatás a hemoglobin korrekcióra vonatkozóan.

Fenntartó fázis

A 11. életévüket betöltött gyermekek esetében, a fenntartó fázisban a Nespo alkalmazása hetente ill. kéthetente egyszer adott injekciók formájában folytatható. A heti egyszeri Nespo adagolásról kéthetente egyszeri adagolásra áttérő dializált betegek kezdetben a korábbi heti egyszeri dózis kétszeresét kell, hogy kapják. Dialíziskezelésben nem részesülő betegek esetében, amikor a hemoglobin célértéket sikerült elérni a kéthetente egyszeri adagolással, a Nespo alkalmazása havonta egyszeri szubkután adagolással folytatódhat, amelynek kezdő adagja az előzőleg kéthetente egyszer adott adagnak a kétszeresével egyenlő.

1-18 éves korú gyermekek esetében, a gyermekkorú betegekben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy azok a betegek, akik hetente kétszer vagy háromszor kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók heti egyszeri Nespo-ra, azok a betegek pedig, akik hetente egyszer kapnak r-HuEPO-t, átállíthatók kéthetente egyszeri Nespo-ra. A gyermekeknek adott kezdeti hetenkénti vagy kéthetenkénti Nespo-dózis ($\mu\text{g/hét}$) a teljes heti r-HuEPO-dózis (NE/hét) 240-nel történő elosztásával határozható meg. Az egyéni variabilitás miatt az optimális terápiás dózis egyénre szabott dózis-titrálással állapítandó meg. Az r-HuEPO Nespo-val való helyettesítése esetén a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, és a Nespo-t azonos módon kell alkalmazni.

Az adagolást úgy kell beállítani, ahogy az a hemoglobin célérték fenntartásához szükséges.

Ha a kívánt hemoglobinszint megtartásához az adagolás módosítása szükséges, a dózis kb. 25%-os módosítása ajánlott.

Ha a hemoglobinszint-növekedés négy hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), a dózis kb. 25%-os csökkentése javasolt, a növekedés mértékétől függően. Ha a hemoglobin szintje meghaladja a 12 g/dl (7,5 mmol/l) értéket, meg kell fontolni az adag csökkentését. Ha a hemoglobin tovább emelkedik, az adagot kb. 25%-kal csökkenteni kell. Ha az adag csökkentését követően a hemoglobin továbbra is emelkedik, az alkalmazást átmenetileg fel kell függeszteni addig, amíg a hemoglobinszint el nem kezd csökkenni, ekkor a kezelést újra kell kezdeni, az előző adagnál kb. 25%-kal kisebb dózissal.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy az anémia tüneteinek megfelelő csökkentésére a Nespo legkisebb jóváhagyott adagja kerüljön alkalmazásra.

A hemoglobinszintet minden egyes adagolásmódosítást követően egy- vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell. A fenntartó fázisban a dózis nem módosítható gyakrabban, mint kéthetente egyszer.

Az alkalmazás módjának megváltoztatásakor ugyanazt a dózist kell adni, és a hemoglobinszintet hetente vagy kéthetente egyszer ellenőrizni kell, hogy a kívánt hemoglobinszint fenntartásához el lehessen végezni a megfelelő adagolásmódosítást.

Tünetekkel járó, kemoterápia által kiváltott anémia kezelése daganatos betegeknél

A Nespo-t anémiás betegeknél (pl. ha a hemoglobin-koncentráció ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) szubkután módon kell alkalmazni a hemoglobinszintnek legfeljebb 12 g/dl-ig (7,5 mmol/l) történő emelése céljából. Az anémia tünetei és klinikai következményei különbözőek lehetnek a beteg életkorától, nemétől, ill. az összes betegségtehtől függően. Az adott beteg esetében szükséges a betegség klinikai lefolyásának és a beteg állapotának értékelése a kezelőorvos által.

A betegen belüli variabilitás miatt alkalmanként az adott betegnél a kívánt hemoglobinszintet meghaladó, illetve az alatti hemoglobin-értékek figyelhetők meg. A hemoglobin-variabilitást az adagok módosítása útján kell rendezni, tekintetbe véve azt, hogy a hemoglobin célérték 10 g/dl (6,2 mmol/l) és 12 g/dl (7,5 mmol/l) közé esik. A 12 g/dl (7,5 mmol/l) feletti tartós hemoglobinszint kerülendő. A 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladó hemoglobinértékek esetén szükséges adagmódosításra vonatkozó útmutatás az alábbiakban kerül leírásra.

Kezdetben 500 µg (6,75 µg/ttkg) adag háromhetente egyszeri adása javasolt, vagy heti egyszeri 2,25 µg/ttkg adag adható. Ha a beteg 9 hét múlva sem reagál megfelelően a kezelésre (fáradtság, hemoglobin válasz), a további kezelés nagy valószínűséggel hatástalan.

A Nespo-kezelést javasolt a kemoterápia végét követően kb. négy hét után abbahagyni.

Miután az egyes betegeknél elérték a terápiás célt, az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell annak biztosítása érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb, engedélyezett Nespo adag kerüljön alkalmazásra a hemoglobinérték azon a szinten történő tartása érdekében, amellyel az anémia tünetei megszüntethetők. Az 500 µg, 300 µg és a 150 µg adagok közti megfelelő dózis-titrálást mérlegelni kell.

A betegeket gondosan ellenőrizni kell, és ha a hemoglobinszint meghaladja a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t), az adagot kb. 25-50%-kal csökkenteni kell. A Nespo-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, ha a hemoglobinszint meghaladja a 13 g/dl-t (8,1 mmol/l-t). A kezelést újra kell kezdeni az előzőleg alkalmazott adagnál kb. 25%-kal alacsonyabb adaggal, ha a hemoglobinszint 12 g/dl (7,5 mmol/l) értékre vagy az alá csökken.

Ha a hemoglobinszint emelkedése 4 hét alatt nagyobb, mint 2 g/dl (1,25 mmol/l), az adagot 25-50%-kal csökkenteni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-darbepoetinnel, az r-HuEPO-val, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Rosszul beállított hipertónia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános intézkedések

Minden betegnél ellenőrizni kell a vérnyomást, főként az Nespo-kezelés kezdetén. Ha a vérnyomás megfelelő intézkedésekkel nehezen szabályozható, javasolt lehet a hemoglobinszint csökkentése az Nespo-dózis csökkentése vagy megvonása által (lásd 4.2 pont).

A vörösvértestek újraképződésének biztosítása érdekében minden betegnél meg kell határozni a vasháztartás állapotát a kezelés előtt és alatt, valamint kiegészítő vasterápia is szükséges lehet.

Ha a beteg nem reagál a Nespo-kezelésre, ki kell deríteni az okot. A vas, a folsav vagy a B12-vitamin hiánya redukálja az eritropoézist serkentő ágensek hatásosságát, ezért az ilyen hiányokat meg kell szüntetni. Interkurrens fertőzések, gyulladásos vagy traumás történések, okkult vérzés, hemolízis, súlyos alumínium mérgezés, a háttérben meghúzódó haematológiai betegségek vagy csontvelőfibrózis szintén negatívan befolyásolhatják az eritropoetikus válaszreakciót. Az értékelésnél a retikulyocytaszámra is figyelmet kell fordítani és a csontvelő-vizsgálatot is fontolóra kell venni, abban az esetben, ha a válaszadás hiányának jellemző megjelenési formái kizárhatóak és a betegnél retikulyocytopenia figyelhető meg. Amennyiben a csontvelő képe megfelel a PRCA-nak, akkor az anti-eritropoetin antitestek vizsgálatát el kell végezni.

A rekombináns eritropoetikus fehérjékkel, azon belül alfa-darbepoetinnel összefüggésben beszámoltak az anti-eritropoetin antitest semlegesítése okozta tiszta vörösvértest-aplasiáról. Ez túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél fordult elő. Igazolt, hogy ezek az antitestek keresztreakciót mutatnak minden eritropoetikus proteinnel. Azoknál a betegeknél, akik gyaníthatóan vagy bizonyítottan az eritropoetint semlegesítő antitestekkel rendelkeznek, nem javasolt a darbepoetin alfa alkalmazása (lásd 4.8 pont).

Az aktív májbetegség kizáró kritérium volt minden Nespo-vizsgálat során, ezért nem áll rendelkezésre adat károsult májfunkciós betegek esetén. Mivel a Nespo és az r-HuEPO feltételezhetően főként a májon keresztül eliminálódnak, óvatosan kell eljárni, ha a Nespo-t májbetegeknek adják.

A Nespo alkalmazásakor sarlósejtes anémiában szenvedő vagy epilepsziás betegek esetén is óvatosan kell eljárni.

A Nespo helytelen alkalmazása egészséges személyeknél a hematokritérték ugrásszerű megnövekedéséhez vezethet. Ez a kardiovaszkuláris rendszerben életveszélyes szövődményeket válthat ki.

Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a fenntartó hemoglobin-koncentráció nem haladhatja meg a 4.2 pontban javasolt hemoglobin célérték felső határát. Klinikai vizsgálatokban a halálozás, súlyos kardiovaszkuláris események, valamint a vérnyerőhelynél kialakuló thrombosis kockázatának növekedését figyelték meg, amikor az erythropoesist stimuláló szereket (ESA-k) úgy alkalmazták, hogy a hemoglobin célérték a 12 g/dl-t (7,5 mmol/l-t) meghaladta.

A kontrollós klinikai vizsgálatok nem mutattak ki az epoetinek alkalmazásának tulajdonítható jelentős előnyöket, amikor a hemoglobin-koncentrációt az anémia tüneteinek megszüntetéséhez és a transzfúzió elkerüléséhez szükséges szint fölé emelték.

A Nespo óvatossággal alkalmazható epilepsziás betegeknél. Nespo alkalmazásakor görcsökről számoltak be.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Kiegészítő vasterápia javasolt minden olyan beteg esetén, akinél a szérumban a ferritin érték 100 µg/l alatt van, vagy a transferrin telítettség 20% alatt van.

Krónikus veseelégtelenségben, klinikailag megállapított ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a megfelelő hemoglobinszint egyénileg határozandó meg. Ezeknél a betegeknél a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket kell felső határként megcélózni, kivéve, ha súlyos tünetek (pl. angina) nem követelik másként.

A Nespo-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintet. Néhány Nespo-val kezelt betegnél beszámoltak káliumszint emelkedéséről, de nem volt kimutatható ok-okozati összefüggés. Ha megemelkedett vagy emelkedő káliumszint figyelhető meg, meg kell fontolni a Nespo alkalmazásának a megszakítását addig, amíg helyre nem áll a káliumszint.

Daganatos betegek

Tumornövekedésre gyakorolt hatás

Az epoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktorok. Az eritropoetin-receptorok különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak. Mint minden növekedési faktor esetében, fennáll annak a lehetősége, hogy az epoetinek a tumorok növekedését serkenthetik. Több kontrollos klinikai vizsgálat során sem igazolták, hogy az epoetinek a daganatos betegséggel járó anémiában szenvedő betegeknél javítják a teljes túlélést, és csökkentik a tumornövekedés kockázatát.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Nespo és egyéb erythropoiesist stimuláló szerek (ESA-k) alkalmazása során kimutatták, hogy:

- rövidebb a tumor progresszióig eltelt idő a radioterápiát kapó, előrehaladott fej-nyak-rákos betegeknél, ha a hemoglobin célérték meghaladta a 14 g/dl-t (8,7 mmol/l-t). Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.
- rövidebb a teljes túlélés és magasabb a betegség progressziójának tulajdonított halálozás a 4. hónapban, áttétes emlőrákos, kemoterápiát kapó betegeknél, ha úgy alkalmazták, hogy 12–14 g/dl-es (7,5–8,7 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el.
- megnövekedett a halálozás kockázata az aktív malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél, akik sem kemoterápiát, sem radioterápiát nem kaptak, ha úgy alkalmazták, hogy 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) hemoglobinszintet érjenek el. Az ESA-k alkalmazása nem javallt ebben a betegpopulációban.

Tekintettel a fentiekre, bizonyos klinikai helyzetekben a daganatos betegek anaemiájának kezelésére a vérátömlesztést kell előnyben részesíteni. A rekombináns eritropoetinek alkalmazására vonatkozó döntést az előny-kockázat mérlegelése alapján, az egyes betegeket is bevonva, a speciális klinikai körülmények figyelembe vételével kell meghozni. Az értékelés során az alábbi tényezőket kell mérlegelni: a daganat típusa és stádiuma; az anémia súlyossága; a beteg életkilátásai és kezelésének körülményei; valamint a beteg kívánsága (lásd 5.1 pont).

Ha szolid tumor vagy malignus lymphoproliferatív kórkép esetén a beteg hemoglobinszintje túllépi a 12 g/dl-es (7,5 mmol/l) értéket, a 4.2 pontban leírt adagolásmódosítási javallatokat kell pontosan követni a tromboembóliás szövődmények potenciális veszélyének minimálisra csökkentése érdekében. A trombociták számát és a hemoglobinszintet is rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatok ez ideig nem mutattak ki interakciót a Nespo és más anyagok közt. Azonban olyan gyógyszerek esetén, melyek nagymértékben kötődnek a vörösvértestekhez, mint pl. a

ciklosporin és takrolimusz, adott az interakció lehetősége. Ha az alfa-darbepoetint ilyen gyógyszerekkel együtt adják, akkor megfigyelés alatt kell tartani ezeknek a gyógyszereknek a vérszintjét, és a hemoglobin emelkedésével módosítani kell az adagolást.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Nespo terhességre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok.

Az állatokon végzett vizsgálatok nem mutattak közvetlen ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében.

Terhes nőknél való alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Mivel szoptató anyákkal kapcsolatban klinikai tapasztalat még nem áll rendelkezésre, a Nespo alkalmazása szoptató anyáknál nem javasolt. Ha a Nespo-kezelés elkerülhetetlen, a betegnek abba kell hagynia a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Nespo hatását a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre nem figyelték meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános megjegyzések

Beszámoltak az alfa-darbepoetinnel összefüggő, súlyos allergiás reakciókról anafilaxiás reakció, angioedema, nehézlégzés, bőrkiütés vagy csalánkiütés formájában.

Klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az adatok 1357 beteget magukba foglaló kontrollos vizsgálatokból származnak, akik közül 766-ot Nespo-val kezeltek, 591-et pedig r-HuEPO-val. A Nespo csoportban a betegek 83%-a részesült dialízis-kezelésben, 17%-uk pedig nem-dializált beteg volt.

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Nespo-t szubkután módon alkalmazták, a beadási helyen a kezelésnek tulajdonítható fájdalomról számoltak be. Ez gyakrabban történt meg mint az r-HuEPO esetén. A beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés általában enyhe volt, átmeneti jellegű, és túlnyomórészt az első injekció után volt tapasztalható.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Hipertónia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Thromboembóliás események
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Daganatos betegek

A kontrollos klinikai vizsgálatokban fellépő, a Nespo-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatások a következők:

MedDRA szervrendszer	Előfordulási gyakoriság	Nemkívánatos reakció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Kiütés/erythema
Érbetegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Thromboembóliás események, beleértve a tüdőembóliát is
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ödéma
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fájdalom a beadási helyen

Poszt-marketing tapasztalat

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a Nespo poszt-marketing alkalmazása során:

- Tiszta vörösvértest aplasia. A Nespo-kezeléssel összefüggésben izolált esetekben előfordult semlegesítő anti-eritropoetin antitest mediálta tiszta vörösvértest aplasia, túlnyomórészt szubkután kezelt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ha diagnosztizálják a tiszta vörösvértest aplasiát, a Nespo-kezelést abba kell hagyni, és a beteget nem szabad más rekombináns eritropoetikus fehérjére átállítani (lásd 4.4 pont).
- Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót, angioedemát, bőrkiütést és csalánkiütést.
- Görcsök.

4.9 Túladagolás

A Nespo adagolási spektruma nagyon széles. Még nagyon magas szérumszint esetén sem számoltak be túladagolásról.

Polycythaemia esetén a Nespo adását időszakosan meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben klinikailag szükséges, phlebotomia alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: anémia elleni gyógyszer, ATC kód: B03XA02.

A humán eritropoetin endogén glikoprotein hormon, a vörösvértestek újraképződésének fő szabályzója a csontvelőben lévő eritroid progenitor sejtek eritropoetin-receptorával folytatott specifikus interakción keresztül. Az eritropoetintermelés főként a vesében megy végbe, és a vese szabályozza azt a szövetek oxigénellátottságának változására adott válaszreakciókkal. Az endogén eritropoetin termelése krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél korlátozott, s ezen betegek anémiájának fő oka az eritropoetin-hiányban keresendő. Kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél az anémia etiológiája több faktorból tevődik össze. Ezeknél a betegeknél mind az eritropoetin-hiány mind az eritroid progenitor sejtek endogén eritropoetinre adott redukált válaszreakciója szignifikánsan hozzájárul az anémiához.

Az alfa-darbepoetin a vörösvértestek újraképződését ugyanazon mechanizmus által serkenti, mint az endogén hormon. Az alfa-darbepoetin öt nitrogén által összekötött szénhidrátlánccal, míg az endogén

hormon és a rekombináns humán eritropoetin (r-HuEPO) három szénhidrátlánccal rendelkezik. A többletet jelentő szénhidrátreszek molekulárisan nem különböznek az endogén hormon szénhidrátreszeitől. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje a megemelkedett szénhidráttartalom miatt hosszabb, mint az r-HuEPO-é, és ebből következően az alfa-darbepoetin *in vivo* aktivitása is nagyobb. A molekuláris változások ellenére az alfa-darbepoetin rendelkezik az eritropoetin receptorra vonatkozó igen sajátos specificitással.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

314, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelésben részesülő tüdőrákos betegen végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az alfa-darbepoetin hatása hasonló, ha háromhetente, kéthetente vagy hetente egyszer adják be egy injekcióban, a szükséges összdózis emelése nélkül.

Randomizált, kettős-vak, multinacionális vizsgálatban értékelték a háromhetente egyszer alkalmazott Nespo-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a vörösvértest-transzfúzió igény csökkentésére kemoterápiás kezelésben részesülő betegekben. A vizsgálatot 705 anémiás, nem-myeloid malignus tumorban szenvedő, több ciklusú kemoterápiát kapó betegben végezték el. A betegek a randomizálás után vagy háromhetente 500 µg Nespo-t vagy hetente 2,25 µg/ttkg Nespo-t kaptak. Mindkét csoportban csökkentették az adagot az előzőleg alkalmazott adag 40%-ával (azaz, az első adageszként, 300 µg-ra a háromhetente egyszer kezelt csoportban, és 1,35 µg/ttkg-ra a hetente egyszer kezelt csoportban), ha a hemoglobin-érték két hét alatt több mint 1 g/dl-rel nőtt. A háromhetente egyszer kezelt csoportban a betegek 72%-ánál kellett az adagot csökkenteni. A hetente egyszer kezelt csoportban a betegek 75%-ánál kellett az adagot csökkenteni. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a háromhetente egyszer alkalmazott 500 µg adag összehasonlítható a hetente egyszeri alkalmazással, a kezelés 5. hetétől a kezelés végéig legalább egy vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek előfordulási gyakoriságát illetően.

344, kemoterápiában részesülő, anémiás lymphoproliferatív malignus tumorbetegben végzett prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a transzfúzió szükségessége szignifikánsan csökkent és javult a hemoglobin válaszreakciója ($p < 0,001$). A fáradékonyságot illetően is javulást figyeltek meg, a FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) fáradékonyság-skálán mérve.

Az eritropoetinek elsősorban a vörösvértest-termelést serkentő növekedési faktor. Az eritropoetin-receptor különféle tumorsejtek felszínén expresszálódhatnak.

Öt nagy, kontrollos, összesen 2833 beteg bevonásával végzett vizsgálatban értékelték a túlélést és a tumor-progressziót, amelyek közül 4 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos, egy pedig nyílt vizsgálat volt. E vizsgálatok közül kettőbe olyan betegeket vontak be, akiket kemoterápiával kezeltek. A hemoglobin célérték két vizsgálatban > 13 g/dl volt, a fennmaradó három vizsgálatban pedig 12-14 g/dl. A nyílt vizsgálatban nem volt különbség a teljes túlélésben a rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegek, ill. a kontrollok között. A 4 placebo-kontrollos vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó relatív házár 1,25 – 2,47 közötti volt, a kontroll-csoportok javára. Ezek a vizsgálatok kimutatták a halálozás konzisztens, tisztázatlan, statisztikailag szignifikáns, kontroll-csoporthoz viszonyított emelkedését a különféle típusú, gyakran előforduló, daganatos megbetegedésekkel járó anémiában szenvedő, rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél.

A vizsgálatokban a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket nem lehetett kielégítően megmagyarázni a rekombináns humán eritropoetint, illetve a kontroll kezelést kapó csoportok között a trombózis és az ahhoz kapcsolódó szövödmények gyakoriságában jelentkező különbségekkel.

Egy szisztematikus értékelést is végeztek, amely 57 klinikai vizsgálatban részt vett, több mint 9000 daganatos beteget foglalt magában. A teljes túlélési adatok meta-analízis szerint a számított relatív házár értéke 1,08 volt, a kontroll javára (95% CI: 0,99, 1,18; 42 vizsgálat és 8167 beteg).

A tromboembóliás események relatív kockázatának növekedését figyelték meg (RR 1,67, 95% CI: 1,35; 2,06, 35 vizsgálat és 6769 beteg) rekombináns humán eritropoetinnel kezelt betegeknél. Ennek következtében egybehangzó bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy kifejezetten káros hatása lehet a daganatos betegekre a rekombináns humán eritropoetin kezelésnek. Nem tisztázott, hogy a fenti eredmények milyen mértékben alkalmazhatók a rekombináns humán eritropoetin-kezelés 13 g/dl alatti hemoglobinszint elérése céljából történő alkalmazására kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, mivel kevés ilyen beteg adatait vonták be a fenti értékelésbe.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A megemelkedett szénhidráttartalom következtében az alfa-darbepoetinszint a vérkeringésben hosszabb ideig az eritropoézist serkentő minimális koncentráció felett marad, mint ugyanakkora r-HuEPO moláris dózis esetén. Ezáltal az alfa-darbepoetint nem kell olyan gyakran alkalmazni ugyanazon biológiai válaszreakció kiváltásához.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az alfa-darbepoetin farmakokinetikai tulajdonságait klinikai vizsgálatokban, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken intravénásan és szubkután alkalmazva vizsgálták. Az alfa-darbepoetin terminális felezési ideje 21 óra (standard eltérés = 7,5), ha intravénásan alkalmazzák. Az alfa-darbepoetin clearance-e 1,9 ml/óra/kg (standard eltérés = 0,56), és az eloszlási volumen (V_{ss}) szinte azonos a plazmavolumenével (50 ml/kg). A biohasznosulás szubkután alkalmazás mellett 37%. Az alfa-darbepoetin havonta egyszeri alkalmazását követően, szubkután adott 0,6-2,1 µg/ttkg adagok esetén, a terminális felezési idő 73 óra (standard eltérés 24). A szubkután alkalmazott alfa-darbepoetinnek az intravénásan alkalmazott alfa-darbepoetinhez viszonyítva hosszabb terminális felezési ideje a szubkután felszívódási kinetika következménye. Klinikai vizsgálatok során mindkét alkalmazásmód mellett minimális akkumulációt figyeltek meg. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vese clearance minimális (az össz-clearance max. 2%-a), és nem befolyásolja a szérumszint felezési időt.

Európai klinikai vizsgálatokban 809 Nespo-val kezelt beteget vizsgáltak a hemoglobinszint fenntartásához szükséges dózis definíciójának céljából. Az átlagos heti dózis tekintetében nem figyeltek meg különbséget az intravénás és a szubkután alkalmazási mód között.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, gyermekkorú (3-16 éves), dialízis kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél a darbepoetin alfa farmakokinetikájának értékelése során legfeljebb 1 hétig (168 óráig) terjedő mintavételi időszakokra határozták meg a farmakokinetikai profilt egy szubkután vagy intravénás injekció után. Összehasonlítva olyan felnőtt, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek farmakokinetikai adataival, ahol ugyanilyen mintavételi időtartamot alkalmaztak, az összehasonlítás azt mutatta, hogy a darbepoetin alfa farmakokinetikája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt- ill. gyermekkorú betegeknél hasonló. Intravénás beadást követően kb. 25%-os eltérést figyeltek meg a felnőttek és a gyermekek között a 0. időponttól a végtelenbe tartó görbe alatti terület értékében ($AUC[0-\infty]$), azonban ez a különbség kisebb volt, mint a gyermekkorú betegeknél megfigyelt $AUC[0-\infty]$ tartomány kétszerese. Szubkután beadást követően az $AUC[0-\infty]$ hasonló volt felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A felezési idő szintén hasonló volt a felnőtt és gyermekkorú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind intravénás, mind szubkután beadást követően.

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek

Felnőtt daganatos betegeknél 2,25 µg/kg szubkután beadását követően az alfa-darbepoetin átlagos csúcskoncentrációja 10,6 ng/ml (standard eltérés = 5,9) 91 óra (standard eltérés = 19,7) átlagidő alatt. Ezek a paraméterek széles dózistartományban (hetente 0,5-től 8 µg/kg-ig és kéthetente 3-tól 9 µg/kg-ig) megfeleltek a dóziszfüggő lineáris farmakokinetikának. A farmakokinetikai paraméterek nem változtak 12 héten keresztül történő többszöri adás hatására (adagolás hetente vagy kéthetente). Mérsékelt, várható szérumszint-emelkedés (< 2-szeres) lépett fel a tartós állapot

megközelítésekor, de ismételt alkalmazáskor nem volt váratlan akkumuláció. Kemoterápia indukálta anaemiában szenvedő betegekben, akik 6,75 µg/ttkg alfa-darbepoetint kaptak háromhetente egyszer szubkután, kemoterápiás kezeléssel kombinálva, farmakokinetikai vizsgálatot végeztek, amely lehetővé tette a terminális felezési idő pontos megfigyelését. Ebben a vizsgálatban, az átlagos terminális felezési idő 74 (standard eltérés 27) óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon végzett kísérletekben a Nespo kivétel nélkül a hemoglobin, a hematokrit érték ill. a vörösvértestek és a retikulociták számának egyértelmű emelkedését vonta maga után. Ez a tapasztalat megfelel a várt farmakológiai hatásoknak. A nagyon magas dózisok esetén fellépő kedvezőtlen szövődmények túlzott farmakológiai hatásokkal hozhatók kapcsolatba (szöveti perfúzió csökkenése a vérviszkózitás emelkedésének következtében). Kutyáknál ezek myelofibrosis, lép-hypertrophia és kiszélesedett EKG-QRS komplexum formájában jelentek meg, de ritmuszavar és a QT-intervallumra gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

A Nespo nem mutatott semmiféle genotoxikus potenciált és a nem-vérsejtek proliferációjára sem volt hatással, sem *in vitro* sem *in vivo*. Krónikus toxicitás tanulmányok során egy szövettípusban sem figyeltek meg karcinogén vagy váratlan mitogén reakciót. A darbepoetin alfa karcinogén hatását hosszú távon nem vizsgálták állatkísérletekben.

A patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem mutattak ki klinikai jelentőséggel bíró ártalmas hatást a terhesség, az embrionális/fötális fejlődés, a szülés, vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. A placentán minimális mennyiség jut át. A fertilitást illetően nem állapítottak meg változást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-klorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a Nespo nem keverhető, illetve nem használható infúzió formájában más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A tartályt a külső csomagolásban kell tartani, fénytől védve.

Ha a Nespo-t ambuláns kezelés során alkalmazva egyszer már kivették a hűtőszekrényből, akkor még maximum hét napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C-ig). Miután az injekciós tollat kivették a hűtőszekrényből és elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25°C), vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomagolási egység egy vagy négy előretöltött injekciós tollat tartalmaz. 1 ml oldatos injekció 500 µg Nespo-t tartalmaz (500 µg/ml).

Az injekciós tollban található fecskendők I-es típusú üvegből készültek és rozsdamentes, 27 gauge (0,41 mm) átmérőjű acéltűvel vannak ellátva. Az előretöltött toll tűvédője száraz, természetes gumit (egy latex-származékot) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A csomagolásban található a teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató.

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollból minden hatáserősség esetében beadásra kerül a teljes adag.

A Nespo steril, de nem tartósított termék. Egy injekciós tollal csak egy dózis adható. Egy injekciós toll csak egyszer használható. Az előretöltött injekciós tollban megmaradó készítményt meg kell semmisíteni.

A Nespo oldatot használat előtt meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket. Csak akkor szabad az oldatot beadni, ha az szintelen, tiszta ill. enyhén opálos. Az oldatot nem szabad felrázni. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött injekciós toll tartalma szobahőmérsékletű lesz.

Váltogatni kell a beadási helyet a beadási helyen tapasztalt kellemetlen érzés elkerülése céljából.

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/056 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/068 4 db előretöltött injekciós toll

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. június 8.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Hollandia

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Farmakovigilancia-rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a forgalmazást megelőzően és a forgalmazás során biztosítja a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1 moduljában bemutatott, 3.0 verzióinak megfelelő farmakovigilancia-rendszer meglétét és működését.

Kockázatkezelési Terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatok és további farmakovigilancia tevékenységek elvégzésére, a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.2. Moduljában bemutatott Kockázatkezelési Terv 1. számú verziójának (2007. április 20.) és a Kockázatkezelési Terv CHMP által jóváhagyott bármilyen későbbi frissítéseinek megfelelően.

A CHMP által kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek kockázatkezelési rendszereiről szóló útmutató alapján a frissített Kockázatkezelési Tervet a következő Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentéssel egyidőben kell benyújtani.

Továbbá, az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) kérésére frissített Kockázatkezelési Tervet kell benyújtani a (farmakovigilancia vagy a kockázatsökkentés szempontjából) fontos állomás elérését követő 60 napon belül, amikor új információ válik elérhetővé, mely hatással lehet a jelenlegi

Biztonságossági Specifikációra, Farmakovigilancia Tervre vagy a kockázat csökkentését célzó tevékenységekre.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések

A gyermekekre vonatkozó adatokat tartalmazó Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések az Nespo krónikus vesebetegségben szenvedő, gyermekkorú betegek kiterjesztett indikációjának engedélyezését követő első két évben minden hatodik hónapban kerülnek benyújtásra a hatóságoknak.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 10 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml-es előretöltött fecsekendő 10 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(25 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/001 1x

EU/1/01/184/002 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ BUBORÉKFÓLIA**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 10 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,4 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 10 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 10 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(25 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/033

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 10 µg
injekció
Darbepoetin alfa

iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 15 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,375 ml-es előretöltött fecsekendő 15 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(40 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/003 1x

EU/1/01/184/004 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ BUBORÉKFÓLIA**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 15 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,375 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,375 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 15 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,375 ml-es előretöltött fecsekendő 15 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(40 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/034

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 15 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,375 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 20 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,5 ml-es előretöltött fecsekendő 20 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(40 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/005 1x

EU/1/01/184/006 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 20 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,5 ml

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 20 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 20 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(40 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/035

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 20 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 30 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,3 ml-es előretöltött fecsekendő 30 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(100 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/007 1x

EU/1/01/184/008 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 30 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,375 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 30 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,3 ml-es előretöltött fecsekendő 30 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(100 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/036

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 30 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 40 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml-es előretöltött fecsekendő 40 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(100 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/009 1x

EU/1/01/184/010 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 40 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,4 ml

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 40 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml-es előretöltött fecsekendő 40 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(100 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/037

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 40 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 50 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 50 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(100 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/011 1x

EU/1/01/184/012 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 50 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,5 ml

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 50 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 50 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(100 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/038

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 50 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 60 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,3 ml-es előretöltött fecskendő 60 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/013 1x

EU/1/01/184/014 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 60 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,3 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 60 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,3 ml-es előretöltött fecskendő 60 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/039

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 60 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 80 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml-es előretöltött fecsekendő 80 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecsekendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/015 1x

EU/1/01/184/016 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 80 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,4 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 80 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 80 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/040

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 80 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 100 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 100 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/017 1x

EU/1/01/184/018 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 100 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,5 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 100 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 100 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/041

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 100 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 130 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,65 ml-es előretöltött fecskendő 130 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/069 1x

EU/1/01/184/070 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 130 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,65 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,65 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 130 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,65 ml-es előretöltött fecskendő 130 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/071

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 130 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,65 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 150 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,3 ml-es előretöltött fecskendő 150 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/019 1x

EU/1/01/184/020 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 150 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,3 ml

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 150 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,3 ml-es előretöltött fecskendő 150 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DÍJ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/042

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 150 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 300 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,6 ml-es előretöltött fecskendő 300 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/021 1x

EU/1/01/184/022 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 300 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
0,6 ml

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,6 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 300 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,6 ml-es előretöltött fecskendő 300 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/043

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 300 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,6 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 500 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 1 ml-es előretöltött fecskendő 500 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő
4 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/031 1x

EU/1/01/184/032 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nespo 500 µg injekció
Alfa-darbepoetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

iv./sc.
1 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIÁBAN TALÁLHATÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 500 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 1 ml-es előretöltött fecskendő 500 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/044

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKFÓLIA NÉLKÜLI ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 500 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 15 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 1 ml-es injekciós üveg 15 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos injekciós üveg
4 db egyszer használatos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Europe B. V.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/023 1x

EU/1/01/184/024 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 15 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 25 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 1 ml-es injekciós üveg 25 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos injekciós üveg
4 db egyszer használatos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Europe B. V.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/025 1x

EU/1/01/184/026 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 25 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 40 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 1 ml-es injekciós üveg 40 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos injekciós üveg
4 db egyszer használatos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Europe B. V.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/027 1x

EU/1/01/184/028 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 40 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 60 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 1 ml-es injekciós üveg 60 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db egyszer használatos injekciós üveg
4 db egyszer használatos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra vagy bőr alá történő beadásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI DŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Europe B. V.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/029 1x

EU/1/01/185/030 4x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 60 µg injekció
Darbepoetin alfa
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 10 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml-es előretöltött injekciós toll 10 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(25 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/045 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/057 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 10 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 15 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,375 ml-es előretöltött injekciós toll 15 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(40 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/046 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/058 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 15 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,375 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 20 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,5 ml-es előretöltött injekciós toll 20 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(40 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/047 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/059 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 20 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 30 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,3 ml-es előretöltött injekciós toll 30 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(100 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/048 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/060 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo30 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 40 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml- előretöltött es injekciós toll 40 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(100 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/049 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/061 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 40 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 50 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,5 ml-es előretöltött injekciós toll 50 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(100 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/050 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/062 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 50 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 60 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,3 ml-es előretöltött injekciós toll 60 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/051 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/063 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 60 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 80 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml-es előretöltött injekciós toll 80 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/052 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/064 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 80 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 100 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,5 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/053 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/065 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 100 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 130 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,65 ml-es előretöltött injekciós toll 130 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(200 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/072 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/073 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 130 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,65 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 150 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,3 ml-es előretöltött injekciós toll 150 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/054 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/066 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 150 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 300 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,6 ml-es előretöltött injekciós toll 300 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/055 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/01/184/067 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 300 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,6 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nespo 500 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Alfa-darbepoetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 1 ml-es előretöltött injekciós toll 500 mikrogramm alfa-darbepoetint tartalmaz
(500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, poliszorbát
80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

SureClick x1

1 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

Ez az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz egy 4 darabos csomagolás része.

SureClick x4

4 db egyszer használatos előretöltött injekciós toll

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/184/056 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/01/184/068 4 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Nespo 500 µg injekció
Alfa-darbepoetin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Dompé Biotec S.p.A.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Nespo 10 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 15 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 20 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 30 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 40 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 50 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 60 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 80 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 100 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 130 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 150 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 300 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Nespo 500 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Alfa-darbepoetin (Darbepoetin alfa)

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a nővérhez vagy gyógyszerészéhez.

E gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát, a nővért vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Nespo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nespo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Nespo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nespo-t tárolni?
6. További információk
7. Útmutató a Nespo előretöltött fecskendővel történő injekciózáshoz

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A NESPO ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Kezelőorvosa Nespo-t (anémia (vérszegénység) elleni gyógyszer) írt fel Önnek, hogy ezzel kezelje vérszegénységét. Vérszegénység akkor lép fel, ha a vér nem tartalmaz elegendő vörösvértestet, és fáradékonyság, gyengeség és légszomj lehetnek a tünetei.

A Nespo ugyanolyan módon fejti ki hatását, mint az eritropoetin nevű természetes hormon. Az eritropoetint a vese termeli, és ez a hormon arra ösztönzi a csontvelőt, hogy az több vörösvértestet termeljen. A Nespo hatóanyagát, az alfa-darbepoetint géntechnológiával állítják elő kínai hörcsög petefészek sejtenyésztéséből (CHO-K1).

Ha Ön krónikus veseelégtelenségben szenved

A Nespo-t felnőtteknél és gyermekeknél alkalmazzák krónikus veseelégtelenség során fellépő vérszegénység kezelésére. Veseelégtelenség esetén a vese nem termel elegendő természetes eritropoetin hormont, és ezáltal gyakran vérszegénység léphet fel.

Mivel a szervezetnek némi időre van szüksége ahhoz, hogy több vörösvértestet termeljen, kb. négy hét elteltével, veszi majd csak észre a Nespo hatását. A dialízis-kezelés alatt alkalmazott eljárás nincs kihatással a Nespo vérszegénységre gyakorolt hatására.

Ha Ön kemoterápiás kezelés alatt áll

A Nespo-t tünetekkel járó vérszegénység kezelésére alkalmazzák olyan nem csontvelő eredetű (nem mieloid) rosszindulatú tumorban szenvedő felnőtt betegeknél, akik kemoterápiás kezelés alatt állnak.

A kemoterápia egyik mellékhatása az, hogy megakadályozza a csontvelőt abban, hogy elegendő vörösvértestet termeljen. Először úgy tűnik, hogy csakis a fehérvérsejtek érintettek, mert a vörösvértestek élettartama a vérkeringésben sokkal hosszabb. A kemoterápia végéhez közeledve azonban, főként, ha több alkalommal részesült kemoterápiában, vörösvértesteinek száma lecsökkenhet, vérszegénységet okozva szervezetében.

2. TUDNIVALÓK A NESPO ALKALMAZÁSA ELŐTT

NE alkalmazza a Nespo-t

- ha Önnél magas vérnyomást állapítottak meg, amelyet nem állítottak be megfelelően egyéb, a kezelőorvosa által felírt gyógyszerekkel, vagy
- ha allergiás a Nespo-ra (alfa-darbepoetinre), az r-HuEPO-ra vagy a Nespo egyéb összetevőjére.

A Nespo fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi betegségeiben szenved vagy szenvedett:

- magas vérnyomás, amelyet megfelelően beállítottak más, a kezelőorvosa által felírt gyógyszerekkel;
- sarlósejtes vérszegénység;
- epilepsziás roham;
- görcsrohamok;
- májbetegség; vagy
- ha szervezete egyértelműen nem reagált a vérszegénység kezelésére alkalmazott gyógyszerekre.
- latex allergia (az előretöltött fecskendő tűjének csomagolása egy latex származékot tartalmaz).

Külön figyelmeztetés

- Ha Önnél szokatlan tünetek jelentkeznek, köztük fáradtság és erőtlenység, az arra utalhat, hogy Önnél tiszta vörösvértest aplázia alakult ki, amiről már beszámoltak betegeknél. Tiszta vörösvértest aplázia esetén a szervezet csak csökkent mértékben vagy egyáltalán nem termel vörösvértesteket, ami súlyos vérszegénységet okoz. Ha ilyen tüneteket tapasztal, lépjen

kapcsolatba kezelőorvosával, aki majd meghatározza, hogyan lehet a legjobban kezelni a továbbiakban az Ön vérszegénységét.

- Kezelőorvosának arra kell törekednie, hogy hemoglobinszintje 10-12 g/dl között legyen.
- Ha Ön krónikus veseelégtelenségben szenved, túl magas hemoglobinszint esetén nő a kockázata a súlyos szív- és érbetegségek (kardiovaszkuláris események) fellépésének.
- Amennyiben Ön rosszindulatú daganatos betegségben szenved, tudnia kell, hogy a Nespo vérsajtónövekedést elősegítő faktorként működhet, és bizonyos körülmények között ez hátrányosan befolyásolhatja az Ön daganatos betegségét. Az Ön egyéni állapotától függően egy vérátömlesztés előnyösebb lehet. Kérjük, beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- A gyógyszer egészséges személyeken történő téves alkalmazása a szívet vagy az ereket érintő életveszélyes szövödményeket idézhet elő.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A ciklosporinra és a takrolimusra hatással lehet a vörösvértestek száma a szervezetben. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezen gyógyszerek egyikét szedné.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Nespo együttes alkalmazása étellel/itallal:

Ételek és italok nincsenek hatással a Nespo-ra.

Terhesség és szoptatás

A Nespo-t nem vizsgálták terhes nőknél. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- terhes;
- úgy gondolja, hogy terhes, vagy
- terhességet tervez.

Nem ismeretes, hogy az alfa-darbepoetin átjut-e az anyatejbe. Ha Nespo-t alkalmaz, abba kell hagynia a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nespo nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A NESPO-T?

Vérképe alapján kezelőorvosa úgy döntött, hogy Önnek szüksége van Nespo-ra, mivel hemoglobinszintje 10 g/dl vagy kevesebb. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt a szükséges Nespo adagról, és arról, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia a Nespo-t, hemoglobinszintjének 10-12 g/dl között tartása érdekében, ez attól függően változhat, hogy Ön felnőtt vagy gyermekkorú-e.

A Nespo injekció önálló beadása

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, az a leghelyesebb, ha Ön vagy az Önt gondozó személy adja be Önnek a Nespo-t. Kezelőorvosa, a nővér, vagy gyógyszerésze megmutatja Önnek, hogyan adja

be magának az injekciót az előretöltött fecskendőből. Ne próbálkozzon öninjekciózással, ha azt nem tanították meg Önnek. **Soha ne adjon be magának vénába Nespo-t.**

Ha Ön krónikus veseelégtelenségben szenved

A Nespo vagy hetente egyszer, vagy kéthetente egyszer, vagy havonta egyszer egy injekcióval adandó be vagy a bőr alá (szubkután úton) vagy vénába (intravénásan).

Vérszegénysége javulásához a Nespo kezdeti adagja testtömeg-kilogrammonként vagy:

- 0,75 mikrogramm kéthetente egyszer, vagy
- 0,45 mikrogramm hetente egyszer.

Kezelőorvosa rendszeresen vért fog venni Öntől, hogy megállapítsa, hogyan változik vérszegénysége, és négyhetente egyszer módosíthatja az adagolást, ha szükséges. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, ha változik az adagja.

Ha javulás állt be vérszegénységét illetően, kezelőorvosa továbbra is ellenőrizni fogja az Ön vérképét, és esetleg módosítja az adagolást, hogy ezáltal hosszú távon fenntartsa az elért javulást.

Kezelőorvosa a vérnyomását is rendszeresen ellenőrizni fogja, főként a kezelés elején.

Egyes esetekben kezelőorvosa azt fogja tanácsolni, hogy szedjen vaspótló gyógyszereket.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa az injekció beadási módjának (vagy bőr alá vagy vénába) megváltoztatása mellett dönt. Változtatás esetén ugyanazt az adagot kell beadni, mint addig, és kezelőorvosa vért fog venni Öntől, hogy megbizonyosodjon vérszegénysége helyes kezeléséről.

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén, és Önt r-HuEPO (géntechnológiával előállított eritropoetin) helyett Nespo-val kezeli, meghatározza, hogy Ön a Nespo-t hetente egyszeri vagy kéthetente egyszeri adagolással fogja-e kapni. Az alkalmazás módja ugyanaz, mint az r-HuEPO esetén volt, de kezelőorvosa tájékoztatja arról, mennyit kell alkalmazni az Ön esetében, és mikor, valamint szükség esetén módosíthatja az adagolást.

Ha Ön kemoterápiás kezelés alatt áll

A Nespo-t egy injekcióval kell beadni vagy hetente egyszer, vagy háromhetente egyszer, bőr alá.

Vérszegénysége javulásához a Nespo kezdeti adagja

- 500 mikrogramm háromhetente egyszer (6,75 mikrogramm Nespo testtömeg-kilogrammonként), vagy
- 2,25 mikrogramm Nespo testtömeg-kilogrammonként hetente egyszer.

Kezelőorvosa rendszeresen vért fog venni Öntől, hogy megállapítsa, hogyan változik vérszegénysége és módosíthatja az adagolást négyhetente egyszer, ha szükséges. Kezelése a kemoterápia befejezése után körülbelül négy héten keresztül fog folytatódni. Kezelőorvosa pontosan tájékoztatja Önt arról, hogy mikor kell abbahagynia a Nespo alkalmazását.

Egyes esetekben kezelőorvosa azt fogja tanácsolni, hogy szedjen vaspótló gyógyszereket.

Ha az előírtnál több Nespo-t adott be magának

Nem jelent komoly problémát, ha a szükségesnél több Nespo-t adott be magának. Mégis értesítse kezelőorvosát, a nővért vagy gyógyszerészét, ha ez megtörtént. Ha rosszul érzi magát, azonnal értesítse kezelőorvosát, a nővért vagy gyógyszerészét.

Ha elfelejtette beadni magának a Nespo-t

Ha elfelejtett beadni magának egy adag Nespo-t, értesítse kezelőorvosát és beszélje meg vele, mikor kell beadnia magának a következő adagot.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Nespo is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek:

Néhány Nespo-t kapó beteg az alábbi mellékhatásokat tapasztalta:

Nagyon gyakori (100 betegből több mint 10-nél előforduló)

- Magas vérnyomás (hipertenzió)
- Folyadékfelhalmozódás (ödéma)

Gyakori (100 betegből több mint 1-nél előforduló)

- Vértrombózis (trombózis) kialakulás
- Fájdalom az injekció beadásának helyén
- Bőrkiütés és/vagy bőrvörösség

Ritka (10 000 betegből több mint 1-nél előforduló)

Súlyos allergiás reakciók, amelyek magukba foglalhatják az alábbiakat:

- Hirtelen, életveszélyes allergiás reakciók (anafilaxis)
- Az arc, az ajkak, a száj, a nyelv és a torok duzzanata, amely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat (angioödéma)
- Légzőszervi (nehézlégzés)
- Bőrkiütés
- Csalánkiütés

Nagyon ritka (10 000 betegből kevesebb mint 1-nél előforduló)

- Tiszta vörösvértest aplázia (vérszegénység, szokatlan fáradtság, erőtlenység)

Nespo-val kezelt betegekben görcsök (görcsrohamok) fordultak elő.

Ha Önnél e tünetek bármelyike fellép, vagy ha az itt felsorolt nemkívánatos hatásokon kívül egyéb szokatlan tünetet észlel, értesítse kezelőorvosát, a nővért vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A NESPO-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó! Az eredeti csomagolásban, fénytől védve tartandó.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C)., nem fagyasztható. Ne alkalmazza a Nespo-t, ha úgy véli, hogy az megfagyott.

Ha a beadás előtt kivette a fecskendőt a hűtőszekrényből és az kb. 30 percig szobahőmérsékleten volt, akkor azt vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza a Nespo-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Nespo

A Nespo előretöltött fecskendőben kerül forgalomba, amely 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 vagy 500 mikrogramm hatóanyagot, alfa-darbecpoetint tartalmaz.

A Nespo nátrium-dihidrogén-foszfátot, dinátrium-hidrogén-foszfátot, nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at és injekcióhoz való vizet is tartalmaz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Nespo tiszta, színtelen vagy enyhén gyöngyházfényű folyadék. Ha a folyadék zavaros, vagy részecskék találhatók benne, nem szabad felhasználni.

A Nespo 1 db vagy 4 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolási egységben kapható (nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba). A fecskendők vagy buborékfóliában találhatók (1 db-os ill. 4 db-os csomagolás), vagy buborékfólia nélkül (csak 1 db-os csomagolás).

A gyártó:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Hollandia

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I 20122 Milánó
Olaszország

A beteg tájékoztató engedélyezésének dátuma.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

7. ÚTMUTATÓ A NESPO ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐVEL TÖRTÉNŐ INJEKCIÓZÁSHOZ

Ez a rész arról tájékoztatja Önt, hogyan kell beadnia magának a Nespo injekciót. Fontos, hogy ne próbálja meg beadni magának az injekciót, csak akkor, ha gyakorolta a beadást kezelőorvosával, a nővérrel vagy gyógyszerészével. Ha kérdése van arról, hogyan kell az injekciót beadni, kérjük, kérjen segítséget kezelőorvosától, a nővértől vagy gyógyszerészétől.

Hogyan kell Önnek vagy az Önt gondozó személynek használnia a Nespo előretöltött fecskendőt?

A kezelőorvosa a Nespo injekciót rendelte Önnek, közvetlenül a bőr alatti szövetbe történő beadásra. Kezelőorvosa, a nővér vagy gyógyszerésze tájékoztatja Önt, hogy mennyi Nespo szükséges az Ön esetében, és milyen időközönként kell beadni az injekciót.

Felszerelés:

Az injekció beadásához a következőkre van szüksége:

- egy új Nespo előretöltött fecskendőre és
- alkoholos, vagy más hasonló törlőkendőkre.

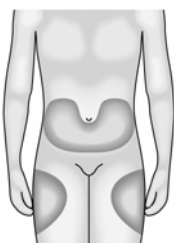
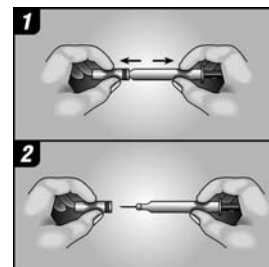
Mit kell tennie, mielőtt beadja magának a szubkután Nespo-injekciót?

1. Vegye ki a hűtőszekrényből a Nespo előretöltött fecskendőt. Hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten, kb. 30 percig. Így az injekciózás kellemesebb lesz. Semmilyen más módon ne melegítse a Nespoet (pl. ne melegítse mikrohullámú sütőben vagy forró vízben). Továbbá, ne tegye ki közvetlen napfény hatásának a fecskendőt.
2. Ne rázza fel az előretöltött fecskendőt.
3. **Ne** vegye le a fecskendőről a tűvédőt, csak közvetlenül az injekciózás előtt.
4. Ellenőrizze, hogy valóban ez-e a kezelőorvosa által felírt adag.
5. Ellenőrizze a fecskendő címkéjén található lejárati időt (EXP:). Ne használja a fecskendőt, ha már elmúlt az itt feltüntetett hónap utolsó napja.
6. Ellenőrizze a Nespo külső megjelenését. Az oldat áttetsző vagy enyhén gyöngyházfényű folyadék. Nem szabad használni az oldatot, ha zavaros vagy látható szemcséket tartalmaz.
7. **Mossa meg alaposan a kezét.**
8. Keressen kényelmes, jól megvilágított, tiszta felületet, és helyezzen minden szükséges dolgot elérhető távolságba.

Hogyan kell előkészíteni a beadandó Nespo injekciót?

Mielőtt beadná magának a Nespo-t, a következőket kell tennie:

1. A tű elgörbülésének elkerülése érdekében a tűvédőt óvatosan, csavarás nélkül húzza le a tűről, ahogy azt az 1. és 2. ábra mutatja.
2. Ne érintse meg a tűt, és ne nyomja meg a fecskendő dugattyúját.
3. Lehetséges, hogy kis buborékot észlel az előretöltött fecskendőben. Nem szükséges, hogy injekciózás előtt eltávolítsa a buborékot. Az oldat injekciózása légbuborékkal együtt ártalmatlan.
4. Ezt követően alkalmazhatja az előretöltött fecskendőt.



Hova kell beadnia az injekciót?

Az injekció beadására legjobb helyek a comb felső része és a has. Ha valaki más adja be az injekciót Önnek, akkor azt a felkarja hátsó részébe is adhatja.

Megváltozathatja az injekció beadási helyét, ha a terület vörös vagy fájdalmas lesz.

Hogyan kell beadnia az injekciót?

1. Fertőtlenítse bőrét alkoholos törlőkendővel és csippentse hüvelykujja és mutatóujja közé (anélkül, hogy összeszorítaná) a beadási bőrfelületet.
2. Szúrja be a tűt teljesen a bőrbe, ahogy azt az orvosa vagy a nővér mutatták.
3. Húzza meg kissé a fecskendő dugattyúját, hogy ezáltal ellenőrizze, nem szúrt-e meg ereket. Ha vér kerül a fecskendőbe, húzza ki a tűt és szúrja be más helyre.
4. A dugattyút lassú, állandó nyomással nyomja be, miközben a bőrfelületet továbbra is két ujjja közé csippentve tartja, ameddig a fecskendő ki nem ürül.
5. Húzza ki a tűt és engedje el a bőrfelületet.
6. Ha vércseppet talál a beadás helyén, vattával vagy gézzel óvatosan letörölheti. A beadás helyét ne dörzsölje. Ha szükséges, tapasszal leragaszthatja a beadás helyét.
7. Egy fecskendő csak egy injekció beadására használható. A fecskendőben maradt Nespo-t nem szabad felhasználni.

Figyelem

Ha bármilyen problémája lenne, kérjen segítséget és tanácsot kezelőorvosától, a nővértől vagy gyógyszerészétől.

A használt fecskendők megsemmisítése

- Ne tegye vissza a használt tűre a tűvédőt, nehogy véletlenül megsúrja magát.
- A használt fecskendők gyermekektől elzárva tartandók!
- A használt előretöltött fecskendőket a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Nespo 15 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben
Nespo 25 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben
Nespo 40 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben
Nespo 60 mikrogramm oldatos injekció injekciós üvegben
alfa-darbepoetin (darbepoetin alfa)

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

További kérdéseivel kérjük, forduljon kezelőorvosához, a nővérhez vagy gyógyszerészéhez.

Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünete az Önéhez hasonlóak.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát, a nővért vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Nespo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nespo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Nespo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nespo-t tárolni?
6. További információk
7. Útmutató a Nespo előretöltött fecskendővel történő injekciózáshoz

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A NESPO ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Kezelőorvosa Nespo-t (anémia (vérszegénység) elleni gyógyszert) írt fel Önnek, hogy ezzel kezelje vérszegénységét. Vérszegénység akkor lép fel, ha a vér nem tartalmaz elegendő vörösvértestet, és fáradékonyság, gyengeség és légszomj lehetnek a tünetei.

A Nespo ugyanolyan módon fejti ki hatását, mint az eritropoetin nevű természetes hormon. Az eritropoetint a vese termeli, és ez a hormon arra ösztönzi a csontvelőt, hogy az több vörösvértestet termeljen. A Nespo hatóanyagát, az alfa-darbepoetint géntechnológiával állítják elő kínai hörcsög petefészek sejtenyészetéből (CHO-K1).

Ha Ön krónikus veseelégtelenségben szenved

A Nespo-t felnőtteknél és gyermekeknél alkalmazzák krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó vérszegénység kezelésére. Veseelégtelenség esetén a vese nem termel elegendő természetes eritropoetin hormont, és ezáltal gyakran vérszegénység léphet fel.

Mivel a szervezetnek némi időre van szüksége ahhoz, hogy több vörösvértestet termeljen, kb. négy hét elteltével veszi majd csak észre a Nespo hatását. A dialízis-kezelés alatt alkalmazott eljárás nincs kihatással a Nespo vérszegénységre gyakorolt hatására.

Ha Ön kemoterápiás kezelés alatt áll

A Nespo-t tünetekkel járó vérszegénység kezelésére alkalmazzák olyan nem csontvelő eredetű (nem mieloid) rosszindulatú tumorban szenvedő felnőtt betegeknél, akik kemoterápiás kezelés alatt állnak.

A kemoterápia egyik mellékhatása az, hogy megakadályozza a csontvelőt abban, hogy elegendő vörösvértestet termeljen. Először úgy tűnik, hogy csakis a fehérvérsejtek érintettek, mert a vörösvértestek élettartama a vérkeringésben sokkal hosszabb. A kemoterápia végéhez közeledve azonban, főként, ha több alkalommal részesült kemoterápiában, vörösvértesteinek száma lecsökkenhet, vérszegénységet okozva szervezetében.

2. TUDNIVALÓK A NESPO ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Nespo-t

- ha Önnél magas vérnyomást állapítottak meg, amelyet nem állítottak be megfelelően egyéb, a kezelőorvosa által felírt gyógyszerekkel, vagy
- ha allergiás a Nespo-ra (alfa-darbepoetinre), az r-HuEPO-ra vagy a Nespo egyéb összetevőjére.

A Nespo fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi betegségekben szenved vagy szenvedett:

- magas vérnyomás, amelyet megfelelően beállítottak más, a kezelőorvosa által felírt gyógyszerekkel;
- sarlósejtes vérszegénység;
- epilepsziás roham;
- görcsrohamok;
- májbetegség; vagy
- ha szervezete egyértelműen nem reagált a vérszegénység kezelésére alkalmazott gyógyszerekre.

Külön figyelmeztetés

- Ha Önnél szokatlan tünetek jelentkeznek, köztük fáradtság és erőtlenység, az arra utalhat, hogy Önnél tiszta vörösvértest aplázia alakult ki, amely már beszámoltak betegeknél. Tiszta vörösvértest aplázia esetén a szervezet csak csökkent mértékben vagy egyáltalán nem termel vörösvértesteket, ami súlyos vérszegénységet okoz. Ha ilyen tüneteket tapasztal, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, aki majd meghatározza, hogyan lehet a legjobban kezelni a továbbiakban az Ön vérszegénységét.
- Kezelőorvosának arra kell törekednie, hogy hemoglobinszintje 10-12 g/dl között legyen.
- Ha Ön krónikus veseelégtelenségben szenved, túl magas hemoglobinszint esetén nő a kockázata a súlyos szív- és érbetegségek (kardiovaszkuláris események) fellépésének.
- Amennyiben Ön rosszindulatú daganatos betegségben szenved, tudnia kell, hogy a Nespo vörösvérsejtnövekedést elősegítő faktorként működhet, és bizonyos körülmények között ez hátrányosan befolyásolhatja az Ön daganatos betegségét. Az Ön egyéni állapotától függően egy vérátömlesztés előnyösebb lehet. Kérjük, beszélje ezt meg kezelőorvosával.

- A gyógyszer egészséges személyeken történő téves alkalmazása a szívet vagy az ereket érintő életveszélyes szövődményeket idézhet elő.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A ciklosporinra és a takrolimuszra hatással lehet a vörösvértestek száma a szervezetben. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezen gyógyszerek egyikét szedné.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Nespo együttes alkalmazása étellel/itallal:

Ételek és italok nincsenek hatással a Nespo-ra.

Terhesség és szoptatás

A Nespo-t nem vizsgálták terhes nőknél. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- terhes;
- úgy gondolja, hogy terhes; vagy
- terhességet tervez.

Nem ismeretes, hogy az alfa-darbepoetin átjut-e az anyatejbe. Ha Nespo-t alkalmaz, abba kell hagynia a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nespo nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A NESPO-T?

Vérképe alapján kezelőorvosa úgy döntött, hogy Önnek szüksége van Nespo-ra, mivel hemoglobinszintje 10 g/dl vagy kevesebb. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt a szükséges Nespo adagról, és arról, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia a Nespo-t, hemoglobinszintjének 10-12 g/dl között tartása érdekében, ez attól függően változhat, hogy Ön felnőtt vagy gyermekkorú-e.

Ha Ön krónikus veseelégtelenségben szenved

A Nespo vagy hetente egyszer, vagy kéthetente egyszer, vagy havonta egyszer egy injekcióval adandó be vagy a bőr alá (szubkután úton) vagy vénába (intravénásan).

Vérszegénysége javulásához a Nespo kezdeti adagja testtömeg-kilogrammonként vagy:

- 0,75 mikrogramm kéthetente egyszer, vagy
- 0,45 mikrogramm hetente egyszer.

Kezelőorvosa rendszeresen vért fog venni Öntől, hogy megállapítsa, hogyan változik vérszegénysége, és négyhetente egyszer módosíthatja az adagolást, ha szükséges.

Ha javulás állt be vérszegénységét illetően, kezelőorvosa továbbra is ellenőrizni fogja az Ön vérképét, és esetleg módosítja az adagolást, hogy ezáltal hosszú távon fenntartsa az elért javulást. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, ha változik az adagja.

Kezelőorvosa a vérnyomását is rendszeresen ellenőrizni fogja, főként a kezelés elején.

Egyes esetekben kezelőorvosa azt fogja tanácsolni, hogy szedjen vaspótló gyógyszereket.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa az injekció beadási módjának (vagy bőr alá vagy vénába) megváltoztatása mellett dönt. Változtatás esetén ugyanazt az adagot kell beadni, mint addig, és kezelőorvosa vért fog venni Öntől, hogy megbizonyosodjon vérszegénysége helyes kezeléséről.

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén, és Önt r-HuEPO (géntechnológiával előállított eritropoetin) helyett Nespo-val kell kezelni, meghatározza, hogy Ön a Nespo-t hetente egyszeri vagy kéthetente egyszeri adagolással fogja-e kapni. Az alkalmazás módja ugyanaz, mint az r-HuEPO esetén volt, de kezelőorvosa tájékoztatja arról, mennyit kell alkalmazni az Ön esetében, és mikor, valamint szükség esetén módosíthatja az adagolást.

Ha Ön kemoterápiás kezelés alatt áll

A Nespo-t egy injekcióval kell beadni vagy hetente egyszer, vagy háromhetente egyszer, bőr alá.

Vérszegénysége javulásához a Nespo kezdeti adagja

- 500 mikrogramm háromhetente egyszer (6,75 mikrogramm Nespo testtömeg-kilogrammonként), vagy
- 2,25 mikrogramm Nespo testtömeg-kilogrammonként hetente egyszer.

Kezelőorvosa rendszeresen vért fog venni Öntől, hogy megállapítsa, hogyan változik vérszegénysége és módosíthatja az adagolást négyhetente egyszer, ha szükséges. Kezelése a kemoterápia befejezése után körülbelül négy héten keresztül fog folytatódni. Kezelőorvosa pontosan tájékoztatja Önt arról, hogy mikor kell abbahagynia a Nespo alkalmazását.

Egyes esetekben kezelőorvosa azt fogja tanácsolni, hogy szedjen vaspótló gyógyszereket.

Ha az előírtnál több Nespo-t adott be magának

Nem jelent komoly problémát, ha a szükségesnél több Nespo-t adott be magának. Mégis értesítse kezelőorvosát, a nővért vagy gyógyszerészét, ha ez megtörtént. Ha rosszul érzi magát, azonnal értesítse kezelőorvosát, a nővért vagy gyógyszerészét.

Ha elfelejtette beadni magának a Nespo-t

Ha elfelejtett beadni magának egy adag Nespo-t, értesítse kezelőorvosát és beszélje meg vele, mikor kell beadnia magának a következő adagot.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Nespo is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány Nespo-t kapó beteg az alábbi mellékhatásokat tapasztalta:

Nagyon gyakori (100 betegből több mint 10-nél előforduló)

- Magas vérnyomás (hipertenzió)
- Folyadékfelhalmozódás (ödéma)

Gyakori (100 betegből több mint 1-nél előforduló)

- Fájdalom az injekció beadásának helyén
- Bőrkiütés és/vagy bőrvörösség

Ritka (10 000 betegből több mint 1-nél előforduló)

Súlyos allergiás reakciók, amelyek magukba foglalhatják az alábbiakat:

- Hirtelen, életveszélyes allergiás reakciók (anafilaxis)
- Az arc, az ajkak, a száj, a nyelv és a torok duzzanata, amely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat (angiödéma)
- Légszomj (nehézlégzés)
- Bőrkiütés
- Csalánkiütés

Nagyon ritka (10 000 betegből kevesebb mint 1-nél előforduló)

- Tiszta vörösvértest aplázia (vérszegénység, szokatlan fáradtság, erőtlenység)

Nespo-val kezelt betegekben görcsök (görcsrohamok) fordultak elő.

Ha Önnél e tünetek bármelyike fellép, vagy ha az itt felsorolt nemkívánatos hatásokon kívül egyéb szokatlan tünetet észlel, értesítse kezelőorvosát, a nővért vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A NESPO-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó! A z eredeti csomagolásban, fénytől védve tartandó.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C), nem fagyasztható. Ne alkalmazza a Nespo-t, ha úgy véli, hogy az megfagyott.

Ha a beadás előtt kivette az injekciós üveget a hűtőszekrényből és az kb. 30 percig szobahőmérsékleten volt, azt vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza a Nespo-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Nespo

A Nespo injekciós üvegben kerül forgalomba, mely 15, 25, 40 vagy 60 mikrogramm hatóanyagot, alfa-darbépoetint tartalmaz.

A Nespo nátrium-dihidrogén-foszfátot, dinátrium-hidrogén-foszfátot, nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at és injekcióhoz való vizet is tartalmaz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Nespo tiszta, színtelen vagy enyhén gyöngyházfényű folyadék. Ha a folyadék zavaros, vagy részecskék találhatók benne, nem szabad felhasználni.

A Nespo 1 db vagy 4 db injekciós üveget tartalmazó csomagolási egységben kapható (nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba).

A gyártó:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Hollandia

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I 20122 Milánó
Olaszország

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Nespo 10 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 15 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 20 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 30 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 40 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 50 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 60 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 80 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 100 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 130 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 150 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 300 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)
Nespo 500 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SureClick)

Alfa-darbepoetin (Darbepoetin alfa)

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

További kérdéseivel, kérjük, forduljon kezelőorvosához, a nővérhez vagy gyógyszerészéhez.

Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát, a nővért vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Nespo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nespo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Nespo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nespo-t tárolni?
6. További információk
7. Útmutató a Nespo előretöltött injekciós tollal történő injekciózáshoz

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A NESPO ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Kezelőorvosa Nespo-t (anémia (vérszegénység) elleni gyógyszert) írt fel Önnek, hogy ezzel kezelje vérszegénységét. Vérszegénység akkor lép fel, ha a vér nem tartalmaz elegendő vörösvértestet, és fáradékonyság, gyengeség és légszomj lehetnek a tünetei.

A Nespo ugyanolyan módon fejti ki hatását, mint az eritropoetin nevű természetes hormon. Az eritropoetint a vese termeli, és ez a hormon arra ösztönzi a csontvelőt, hogy az több vörösvértestet termeljen. A Nespo hatóanyagát, az alfa-darbepoetint géntechnológiával állítják elő kínai hörcsög petefészek sejtenyésztéséből (CHO-K1).

Ha Ön krónikus veseelégtelenségben szenved

A Nespo-t felnőtteknél és gyermekeknél alkalmazzák krónikus veseelégtelenség során fellépő, tünetekkel járó vérszegénység kezelésére. Veseelégtelenség esetén a vese nem termel elegendő természetes eritropoetin hormont, és ezáltal gyakran vérszegénység léphet fel.

Mivel a szervezetnek némi időre van szüksége ahhoz, hogy több vörösvértestet termeljen, kb. négy hét elteltével veszi majd csak észre a Nespo hatását. A dialízis-kezelés alatt alkalmazott eljárás nincs kihatással a Nespo vérszegénységre gyakorolt hatására.

Ha Ön kemoterápiás kezelés alatt áll

A Nespo-t tünetekkel járó vérszegénység kezelésére alkalmazzák olyan nem csontvelő eredetű (nem mieloid) rosszindulatú tumorban szenvedő felnőtt betegeknél, akik kemoterápiás kezelés alatt állnak.

A kemoterápia egyik mellékhatása az, hogy megakadályozza a csontvelőt abban, hogy elegendő vörösvértestet termeljen. Először úgy tűnik, hogy csakis a fehérvérsejtek érintettek, mert a vörösvértestek élettartama a vérkeringésben sokkal hosszabb. A kemoterápia végéhez közeledve azonban, főként, ha több alkalommal részesült kemoterápiában, vörösvértestjeinek száma lecsökkenhet, vérszegénységet okozva szervezetében.

2. TUDNIVALÓK A NESPO ALKALMAZÁSA ELŐTT

NE alkalmazza a Nespo-t

- ha Önnél magas vérnyomást állapítottak meg, amelyet nem állítottak be megfelelően egyéb, a kezelőorvosa által felírt gyógyszerekkel, vagy
- ha allergiás a Nespo-ra (alfa-darbepoetinre), az r-HuEPO-ra vagy a Nespo egyéb összetevőjére.

A Nespo fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi betegségeiben szenved vagy szenvedett:

- magas vérnyomás, amelyet megfelelően beállítottak más, a kezelőorvosa által felírt gyógyszerekkel;
- sarlósejtes vérszegénység;
- epilepsziás roham;
- görcsrohamok;
- májbetegség; vagy
- ha szervezete egyértelműen nem reagált a vérszegénység kezelésére alkalmazott gyógyszerekre.
- latex allergia (az előretöltött toll tujének csomagolása egy latex származékot tartalmaz).

Külön figyelmeztetés

- Ha Önnél szokatlan tünetek jelentkeznek, köztük fáradtság és erőtlenység, az arra utalhat, hogy Önnél tiszta vörösvértest aplázia alakult ki, amiről már beszámoltak betegeknél. Tiszta vörösvértest aplázia esetén a szervezet csak csökkent mértékben vagy egyáltalán nem termel vörösvértesteket, ami súlyos vérszegénységet okoz. Ha ilyen tüneteket tapasztal, lépjen

kapcsolatba kezelőorvosával, aki majd meghatározza, hogyan lehet a legjobban kezelni a továbbiakban az Ön vérszegénységét.

- Kezelőorvosának arra kell törekednie, hogy hemoglobinszintje 10-12 g/dl között legyen.
- Ha Ön krónikus veseelégtelenségben szenved, túl magas hemoglobinszint esetén nő a kockázata a súlyos szív- és érbetegségek (kardiovaszkuláris események) fellépésének.
- Amennyiben Ön rosszindulatú daganatos betegségben szenved, tudnia kell, hogy a Nespo véresejtnövekedést elősegítő faktorként működhet, és bizonyos körülmények között ez hátrányosan befolyásolhatja az Ön daganatos betegségét. Az Ön egyéni állapotától függően egy vérátömlesztés előnyösebb lehet. Kérjük, beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- A gyógyszer egészséges személyeken történő téves alkalmazása a szívet vagy az ereket érintő életveszélyes szövődményeket idézhet elő.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A ciklosporinra és a takrolimusra hatással lehet a vörösvértestek száma a szervezetben. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezen gyógyszerek egyikét szedné.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Nespo együttes alkalmazása étellel/itallal:

Ételek és italok nincsenek hatással a Nespo-ra.

Terhesség és szoptatás

A Nespo-t nem vizsgálták terhes nőknél. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- terhes;
- úgy gondolja, hogy terhes; vagy
- terhességet tervez.

Nem ismeretes, hogy az alfa-darbepoetin átjut-e az anyatejbe. Ha Nespo-t alkalmaz, abba kell hagynia a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nespo nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A NESPO ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT?

Vérképe alapján kezelőorvosa úgy döntött, hogy Önnek szüksége van Nespo-ra, mivel hemoglobinszintje 10 g/dl vagy kevesebb. Kezelőorvosa úgy döntött, hogy az injekcióját bőr alá (szubkután) kell beadnia, ezért használhatja a Nespo előretöltött injekciós tollat. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt a szükséges Nespo adagról, és arról, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia a Nespo-t, hemoglobinszintjének 10-12 g/dl között tartása érdekében, ez attól függően változhat, hogy Ön felnőtt vagy gyermekkorú-e.

A Nespo injekció önálló beadása

Kezelőorvosa úgy döntött, hogy Ön, a nővér, vagy az Önt gondozó személy számára a Nespo előretöltött injekciós toll a legjobb a Nespo beadására. Kezelőorvosa, a nővér, vagy gyógyszerésze megmutatja Önnek, hogyan adja be magának az injekciót az előretöltött injekciós tollból. Ne próbálkozzon öninjekciózással, ha azt nem tanították meg Önnek. **Soha ne adjon be magának vénába Nespo-t. Az előretöltött injekciós tollat úgy alakították ki, hogy abból csak a bőr alá lehet beadni az injekciót.**

Az előretöltött injekciós toll használatára vonatkozó további útmutatásért kérjük, olvassa el a beteg tájékoztató végén található fejezetet.

Ha Ön krónikus veseelégtelenségben szenved

A Nespo előretöltött injekciós toll vagy hetente egyszer, vagy kéthetente egyszer, vagy havonta egyszer egy injekcióval adandó be.

Vérszegénysége javulásához a Nespo kezdeti adagja testtömeg-kilogrammonként vagy:

- 0,75 mikrogramm kéthetente egyszer, vagy
- 0,45 mikrogramm hetente egyszer.

Kezelőorvosa rendszeresen vért fog venni Öntől, hogy megállapítsa, hogyan változik vérszegénysége, és négyhetente egyszer módosíthatja az adagolást, ha szükséges.

Ha javulás állt be vérszegénységét illetően, kezelőorvosa továbbra is ellenőrizni fogja az Ön vérképét, és esetleg módosítja az adagolást, hogy ezáltal hosszú távon fenntartsa az elért javulást. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, ha változik az adagja.

Kezelőorvosa a vérnyomását is rendszeresen ellenőrizni fogja, főként a kezelés elején.

Egyes esetekben kezelőorvosa azt fogja tanácsolni, hogy szedjen vaspótló gyógyszereket.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa az injekció beadási módjának (bőr alá történő beadásról vénába történő beadásra) megváltoztatása mellett dönt. Változtatás esetén ugyanazt az adagot kell beadni, mint addig, és kezelőorvosa vért fog venni Öntől, hogy megbizonyosodjon vérszegénysége helyes kezeléséről.

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén, és Önt r-HuEPO (géntechnológiával előállított eritropoetin) helyett Nespo-val kezeli, meghatározza, hogy Ön a Nespo-t hetente egyszeri vagy kéthetente egyszeri adagolással fogja-e kapni. Az alkalmazás módja ugyanaz, mint az r-HuEPO esetén volt, de kezelőorvosa tájékoztatja arról, mennyit kell alkalmazni az Ön esetében, és mikor, valamint szükség esetén módosíthatja az adagolást.

Ha Ön kemoterápiás kezelés alatt áll

A Nespo-t egy injekcióval kell beadni vagy hetente egyszer, vagy háromhetente egyszer, bőr alá.

Vérszegénysége javulásához a kezdeti adag

- 500 mikrogramm háromhetente egyszer (6,75 mikrogramm Nespo testtömeg-kilogrammonként), vagy
- 2,25 mikrogramm Nespo testtömeg-kilogrammonként (hetente egyszer).

Kezelőorvosa rendszeresen vért fog venni Öntől, hogy megállapítsa, hogyan változik vérszegénysége és módosíthatja az adagolást négyhetente egyszer, ha szükséges. Kezelése a kemoterápia befejezése után körülbelül négy héten keresztül fog folytatódni. Kezelőorvosa pontosan tájékoztatja Önt arról, hogy mikor kell abbahagynia a Nespo alkalmazását.

A hemoglobinszint ne haladja meg a 13 g/dl értéket.

Egyes esetekben kezelőorvosa azt fogja tanácsolni, hogy szedjen vaspótló gyógyszereket.

Ha az előírtnál több Nespo-t adott be magának

Nem jelent komoly problémát, ha a szükségesnél több Nespo-t adott be magának. Mégis értesítse kezelőorvosát, a nővért vagy gyógyszerészét, ha ez megtörtént. Ha rosszul érzi magát, azonnal értesítse kezelőorvosát, a nővért vagy gyógyszerészét.

Ha elfelejtette beadni magának a Nespo-t

Ha elfelejtett beadni magának egy adag Nespo-t, értesítse kezelőorvosát és beszélje meg vele, mikor kell beadnia magának a következő adagot.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Nespo is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány Nespo-t kapó beteg az alábbi mellékhatásokat tapasztalta:

Nagyon gyakori (100 betegből több mint 10-nél előforduló)

- Magas vérnyomás (hipertenzió)
- Folyadékfelhalmozódás (ödéma)

Gyakori (100 betegből több mint 1-nél előforduló)

- Fájdalom az injekció beadásának helyén
- Bőrkiütés és/vagy bőrvörösség

Ritka (10 000 betegből több mint 1-nél előforduló)

Súlyos allergiás reakciók, amelyek magukba foglalhatják az alábbiakat:

- Hirtelen, életveszélyes allergiás reakciók (anafilaxis)
- Az arc, az ajkak, a száj, a nyelv és a torok duzzanata, amely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat (angiödéma)
- Légszomj (nehézlégzés)
- Bőrkiütés
- Csalánkiütés

Nagyon ritka (10 000 betegből kevesebb mint 1-nél előforduló)

- Tiszta vörösvértest aplázia (vérszegénység, szokatlan fáradtság, erőtlenység)

Nespo-val kezelt betegekben görcsök (görcsrohamok) fordultak elő.

Ha Önnél e tünetek bármelyike fellép, vagy ha az itt felsorolt nemkívánatos hatásokon kívül egyéb szokatlan tünetet észlel, értesítse kezelőorvosát, a nővért vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A NESPO-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó! Az eredeti csomagolásban, fénytől védve tartandó.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C), nem fagyasztható. Ne alkalmazza a Nespo-t, ha úgy véli, hogy az megfagyott.

Ha a beadás előtt kivette a tollat a hűtőszekrényből és az kb. 30 percig szobahőmérsékleten volt, akkor azt vagy fel kell használni 7 napon belül, vagy meg kell semmisíteni.

A dobozon és az előretöltött injekciós toll címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza a Nespo-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Nespo

A Nespo (SureClick) előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba, amely 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 vagy 500 mikrogramm hatóanyagot, alfa-darbepoetint tartalmaz.

A Nespo nátrium-dihidrogén-foszfátot, dinátrium-hidrogén-foszfátot, nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at és injekcióhoz való vizet is tartalmaz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Nespo tiszta, színtelen, vagy enyhén gyöngyházfényű folyadék. Ha a folyadék zavaros, vagy részecskék találhatók benne, nem szabad felhasználni.

A Nespo (SureClick) 1 vagy 4 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolási egységben kapható (nem feltétlenül minden csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba).

A gyártó:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Hollandia

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I 20122 Milánó
Olaszország

A betegájékoztató engedélyezésének dátuma.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

7. ÚTMUTATÓ A NESPO ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAL (SURECLICK) TÖRTÉNŐ INJEKCIÓZÁSHOZ

Ez a rész arról tájékoztatja Önt, hogy hogyan kell megfelelően alkalmazni a Nespo előretöltött injekciós tollat. Fontos, hogy ne próbálja meg beadni magának az injekciót, csak akkor, ha gyakorolta

a beadást kezelőorvosával, a nővérrel, vagy a gyógyszerészével. Ha kérdése van arról, hogyan kell az injekciót beadni, kérjük, kérjen segítséget kezelőorvosától, a nővértől vagy a gyógyszerészétől.

Hogyan kell Önnek vagy az Önt gondozó személynek használnia a Nespo előretöltött injekciós tollat (SureClick)?

A kezelőorvosa a Nespo előretöltött injekciós tollat rendelte Önnek, közvetlenül a bőr alatti szövetbe történő beadásra. Ezt szubkután úton beadott injekciónak nevezik. Kezelőorvosa, a nővér vagy gyógyszerésze tájékoztatja Önt, hogy mennyi Nespo szükséges az Ön esetében, és milyen időközönként kell beadni az injekciót. Egy előretöltött tollat csak egy injekció beadására használjon.

Felszerelés

Az injekció beadásához a következőkre van szüksége:

- egy új Nespo előretöltött injekciós tollra; és
- alkoholos, vagy más hasonló törlőkendőkre.

A Nespo injekció elkészítése

1. Vegye ki a hűtőszekrényből. Hagyja az előretöltött tollat szobahőmérsékleten kb. 30 percig. Így az injekciózás kellemesebb lesz. Semmilyen más módon ne melegítse a Nespo-t (pl. ne melegítse mikrohullámú sütőben vagy forró vízben). Továbbá, ne tegye ki közvetlen napfény hatásának a tollat.
2. Ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat.
3. **Ne** vegye le az előretöltött injekciós tollról a szürke kupakot, csak közvetlenül az injekciózás előtt.
4. Ellenőrizze, hogy valóban ez-e a kezelőorvosa által felírt adag.
5. Ellenőrizze az injekciós toll címkéjén található lejárati időt (EXP:). Ne használja a fecskendőt, ha már elmúlt az itt feltüntetett hónap utolsó napja.
6. Ellenőrizze a Nespo külső megjelenését az ellenőrző ablakon át. Az oldatnak tisztának, színtelennek vagy enyhén gyöngyházfényűnek kell lennie. Nem szabad használni az oldatot, ha zavaros vagy látható szemcséket tartalmaz.
7. **Mossa meg alaposan a kezét.**
8. Keressen kényelmes, jól megvilágított, tiszta felületet és helyezzen minden szükséges dolgot elérhető távolságba.



7a. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

1. Válassza ki a beadás helyét

A beadás helyének keménynek kell lennie, hogy az eszköz megfelelően működjön.

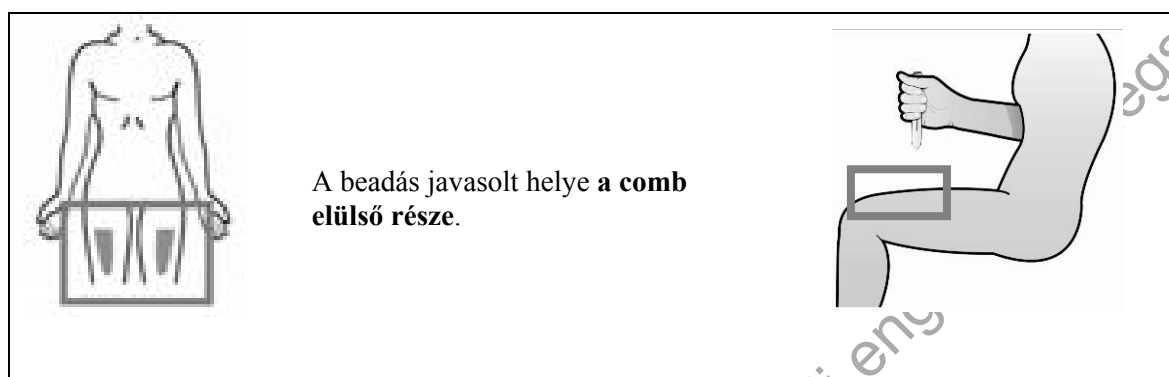
A Nespo előretöltött injekciós toll használatához javasolt beadási hely a comb elülső része.

Változtassa a beadás helyét:

Az egyes beadási helyek fájdalmassá válásának elkerülése érdekében váltogathatja a beadás helyét.

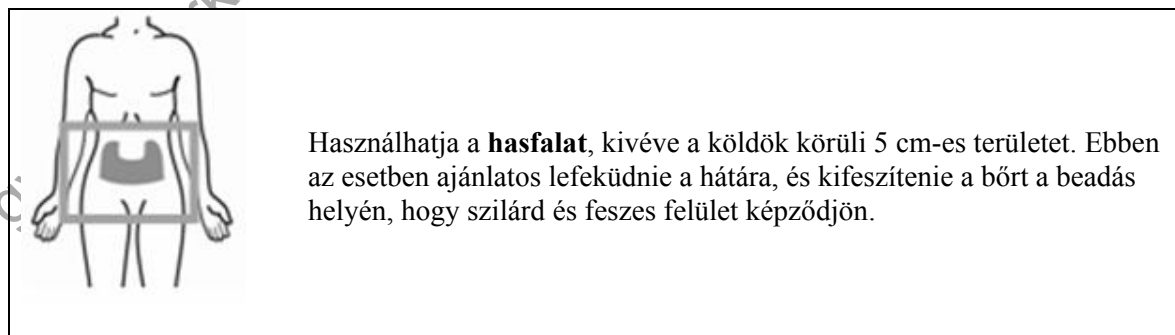
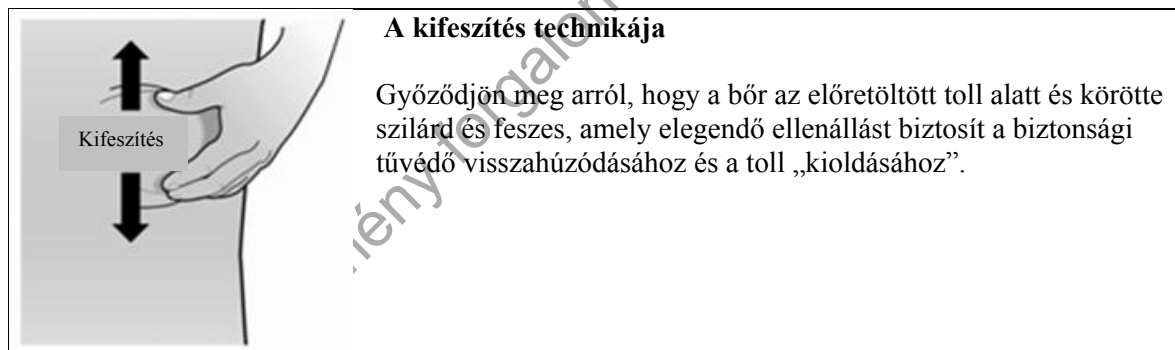
Ne adja be az injekciót olyan területre, amely érzékeny, bevértzett, vörös vagy megkeményedett. Kerülje a hegeket ill. az esetlegesen terhesség során vagy intenzív fogyás/hízás miatt kialakult csíkokat.

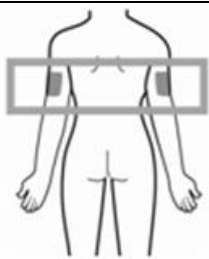
2a. Útmutatás a beadás javasolt helyéhez



2b. Útmutatás a fentitől különböző beadási helyek igénybe vételéhez

Ha a fentitől eltérő helyre adja be az injekciót, igen fontos, hogy a felület kellően feszes legyen ahhoz, hogy az injekciót sikeresen be lehessen adni.





Ha valaki más adja be Önnek az injekciót, akkor a **felső karja külső részére** is adhatja. A felkar az esetén ajánlatos kifeszítenie a bőrt a beadás helyén, hogy szilárd és feszes felület képződjön.

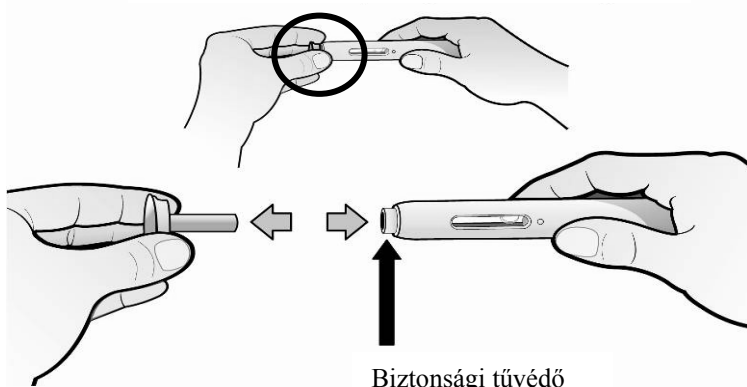
3. A beadás helyének előkészítése

A beadás helyének előkészítéséhez törölje át a felületet alkoholos törlőkendővel. **Az injekció beadásáig ne érjen hozzá ehhez a területhez.**

7b. A Nespo beadása az előretöltött tollból

1. Vegye le a szürke tűvédő kupakot.

Vegye le a szürke tűvédő kupakot

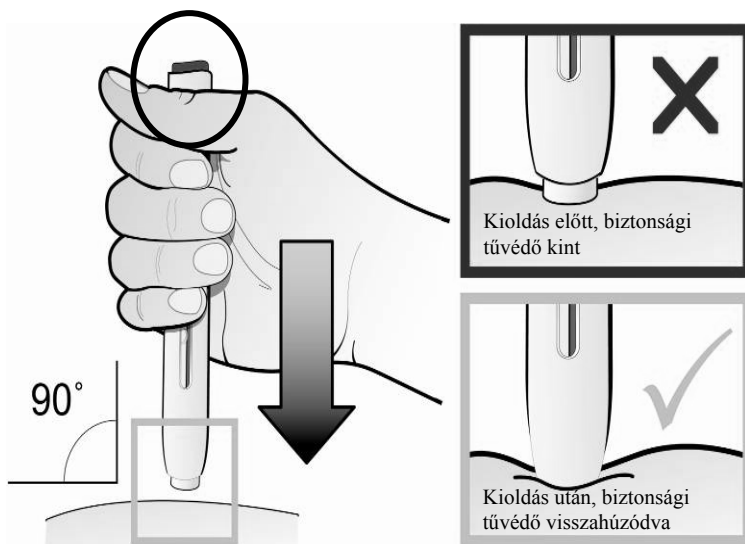


Biztonsági tűvédő

- Ø **Ne** csavarja a szürke tűvédő kupakot
- Ø **Ne** próbálja meg visszatenni a szürke tűvédő kupakot az előretöltött injekciós tollra

- ✓ Egyenesen **húzza le** a szürke kupakot

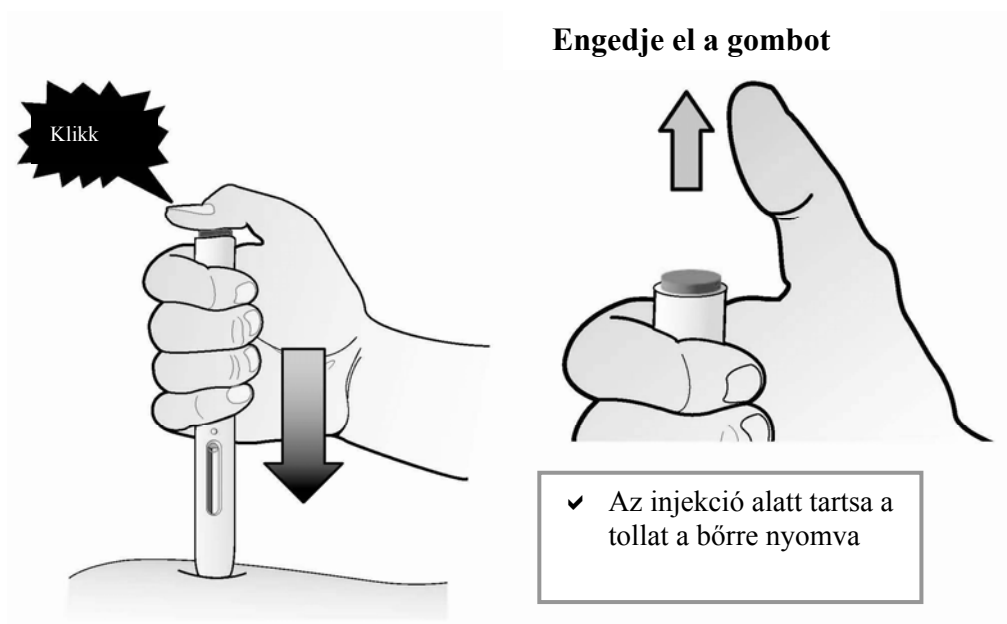
2. Ne érintse meg a piros gombot. Nyomja az előretöltött tollat a bőrre, hogy kioldjon a biztonsági tűvédő.



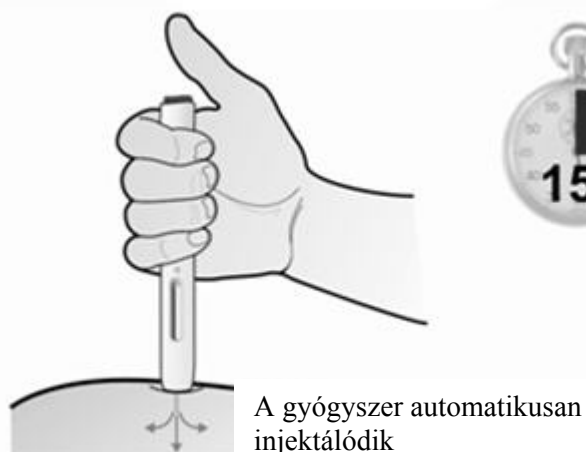
Ø **Ne** nyomja meg a piros gombot, amíg a biztonsági tűvédő teljesen vissza nem húzódott.

- ✓ A tollat **nyomja** folyamatosan a bőrre, hogy a sárga biztonsági tűvédő teljesen visszahúzódjon és a piros gomb kioldva maradjon.
- ✓ Az előretöltött tollat tartsa merőlegesen (90°-ban) a beadás helyén.

3. Röviden nyomja meg, majd engedje el a piros gombot.



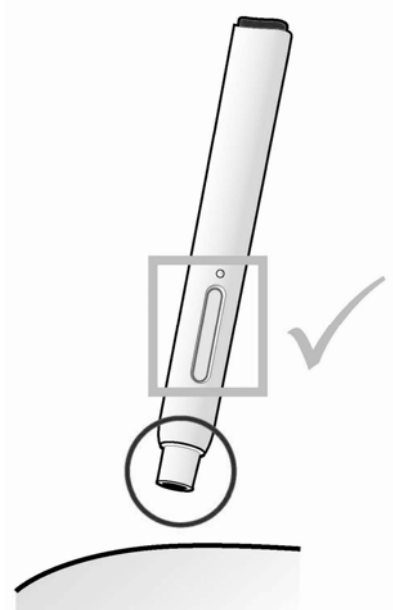
4. Számoljon lassan 15-ig, ezalatt befejeződik az injekció.



Ø Az injekciózás alatt **ne** mozgassa el az előretöltött tollat.

- ✓ **Várja meg**, amíg befejeződik az injekció, mielőtt felengedi a tollat.
- ✓ **Második kattant** hallhat, ahogy a piros gomb visszaugrik.

5. Ellenőrizze az ablakot, hogy meggyőződjön arról, hogy a teljes adagot megkapta



Biztonsági tűvédő lent használat után

- ✓ Ellenőrizze, hogy az ablak sárga lett-e.
- ! Ha az ellenőrző ablak nem sárga, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, a nővérrel vagy gyógyszerészével

Előfordulhat, hogy vércseppet talál a beadás helyén. Vattát vagy gézt nyomhat a beadás helyére.

A beadás helyét ne dörzsölje. Ha szükséges, tapasszal leragaszthatja a beadás helyét.

Figyelem

Ha bármilyen problémája lenne, kérjen segítséget és tanácsot kezelőorvosától vagy a nővértől.

A használt előretöltött injekciós tollak megsemmisítése

- A Nespo előretöltött tollat SOHA nem szabad újra használni.
- SOHA ne tegye vissza a szürke tűvédőt a használt előretöltött injekciós tollra.
- A használt előretöltött tollat a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

OPCIONÁLIS KÜLÖNÁLLÓ KIEGÉSZÍTŐ TÁJÉKOZTATÓ

ELÜLSŐ OLDAL – Útmutató a Nespo első alkalmazásához

MAGYAR	Nespo SureClick előretöltött injekciós toll - Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!			
	Legmegfelelőbb a beadásra a comb elülső része	További, a beadásra alkalmas helyek a hasfal és a felkar külső része	Feszítse ki a bőrt, ha a beadásra nem a comb elülső részét használja Kifeszítés A beadás helyének szilárdnak és feszesnek kell lennie	A beadás lépéseit lásd a másik oldalon

HÁTSÓ OLDAL – Útmutató a Nespo első alkalmazásához

MAGYAR	① Vegye le a szürke tűvédő kupakot. Ø Ne csavarja a szürke tűvédő kupakot	② Ne érintse meg a piros gombot. Nyomja az előretöltött tollat a bőrre, hogy kioldjon a biztonsági tűvédő. X Kioldás előtt ✓ Kioldva	③ Röviden nyomja meg, majd engedje el a piros gombot. Klikk Tartsa kioldva a bőrre nyomva	④ Számoljon lassan 15-ig, ezalatt befejeződik az injekció.	⑤ Ellenőrizze az ablakot ✓ A beadás befejeződött, ha az ablak sárga
--------	---	---	--	---	---

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt