ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 10 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 10 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.

- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane,

Medicinale non più autorizzato

il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita

Medicinale non più autorizzato

terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.

I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 10 µg in 0,4 ml (25 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Medicinale non più autorizzato

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/001 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/002 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/033 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 15 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 15 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 15 µg in 0,375 ml (40 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/003 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/004 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/034 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 20 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO.. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un

Medicinale non più autorizzato

aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita

Medicinale non più autorizzato

terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.

I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 20 µg in 0,5 ml (40 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/005 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/006 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/035 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 30 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 30 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3ml (100 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.

- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane,

Medicinale non più autorizzato

il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita

Medicinale non più autorizzato

terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.

I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 30 µg in 0,3 ml (100 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/007 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/008 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/036 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 40 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 40 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.

- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane,

Medicinale non più autorizzato

il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita

Medicinale non più autorizzato

terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.

I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 40 µg in 0,4 ml (100 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/009 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/010 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/037 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 50 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 50 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.

- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane,

Medicinale non più autorizzato

il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita

Medicinale non più autorizzato

terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.

I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 50 µg in 0,5 ml (100 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/011 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/012 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/038 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 60 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 60 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Medicinale non più autorizzato

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuzione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità

Medicinale non più autorizzato

individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 µg, 300 µg e 150 µg.

Medicinale non più autorizzato

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

L'uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Medicinale non più autorizzato

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l'emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l'eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l'opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c'è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l'eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

Medicinale non più autorizzato

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana,

Medicinale non più autorizzato

il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla

Medicinale non più autorizzato

somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.

I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Medicinale non più autorizzato

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 60 µg in 0,3 ml (200 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/013 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/014 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/039 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 80 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 80 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.

I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 80 µg in 0,4 ml (200 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/015 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/016 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/040 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 100 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 100 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 100 µg in 0,5 ml (200 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/017 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/018 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/041 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 130 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 130 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 130 µg in 0,65 ml (200 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/069 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/070 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/071 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 150 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 150 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 150 µg in 0,3 ml (500 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/019 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/020 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/042 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 300 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 300 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 300 µg in 0,6 ml (500 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/021 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/022 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/043 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 500 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 500 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente una o quattro siringhe preriempite di Nespo soluzione iniettabile 500 µg in 1 ml (500 µg/ml).

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Le siringhe sono di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella siringa preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/031 1 pezzo con blister
EU/1/01/184/032 4 pezzi con blister
EU/1/01/184/044 1 pezzo senza blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 15 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 15 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in flaconcino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nell'indicazione sopramenzionata.

Nespo viene fornito in flaconcini. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che il flaconcino è stato tolto dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usato entro 7 giorni oppure smaltito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente uno o quattro flaconcini, di vetro chiaro con tappo di gomma, di Nespo soluzione iniettabile 15 µg in 1 ml (15 µg/ml).
I flaconcini sono di vetro di tipo I con tappi di gomma rivestiti con fluoropolimero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per flaconcino. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nel flaconcino deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo, deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere al flaconcino di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/023 1 pezzo
EU/1/01/184/024 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 25 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 25 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in flaconcino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nell'indicazione sopramenzionata.

Nespo viene fornito in flaconcini. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che il flaconcino è stato tolto dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usato entro 7 giorni oppure smaltito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente uno o quattro flaconcini, di vetro chiaro con tappo di gomma, di Nespo soluzione iniettabile 25 µg in 1 ml (25 µg/ml).
I flaconcini sono di vetro di tipo I con tappi di gomma rivestiti con fluoropolimero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per flaconcino. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nel flaconcino deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo, deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere al flaconcino di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/025 1 pezzo
EU/1/01/184/026 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 40 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 40 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in flaconcino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nell'indicazione sopramenzionata.

Nespo viene fornito in flaconcini. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che il flaconcino è stato tolto dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usato entro 7 giorni oppure smaltito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente uno o quattro flaconcini, di vetro chiaro con tappo di gomma, di Nespo soluzione iniettabile 40 µg in 1 ml (40 µg/ml).
I flaconcini sono di vetro di tipo I con tappi di gomma rivestiti con fluoropolimero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per flaconcino. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nel flaconcino deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo, deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere al flaconcino di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/027 1 pezzo
EU/1/01/184/028 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 60 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 60 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in flaconcino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nell'indicazione sopramenzionata.

Nespo viene fornito in flaconcini. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Medicinale non più autorizzato

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che il flaconcino è stato tolto dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usato entro 7 giorni oppure smaltito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente uno o quattro flaconcini, di vetro chiaro con tappo di gomma, di Nespo soluzione iniettabile 60 µg in 1 ml (60 µg/ml).
I flaconcini sono di vetro di tipo I con tappi di gomma rivestiti con fluoropolimero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per flaconcino. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nel flaconcino deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo, deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere al flaconcino di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

Medicinale non più autorizzato

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/029 1 pezzo
EU/1/01/184/030 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 10 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 10 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 ml (25 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 10 µg in 0,4 ml (25 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/045 1 pezzo
EU/1/01/184/057 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 15 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 15 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 15 µg in 0,375 ml (40 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/046 1 pezzo
EU/1/01/184/058 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 20 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 20 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 ml (40 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile
20 µg in 0,5 ml (40 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/047 1 pezzo
EU/1/01/184/059 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 30 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 30 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 ml (100 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0,001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 30 µg in 0,3 ml (100 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/048 1 pezzo
EU/1/01/184/060 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 40 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 40 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 ml (100 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 40 µg in 0,4 ml (100 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/049 1 pezzo
EU/1/01/184/061 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 50 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 50 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 ml (100 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 50 µg in 0,5 ml (100 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Medicinale non più autorizzato

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/050 1 pezzo
EU/1/01/184/062 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 60 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 60 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 ml(200 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 60 µg in 0,3 ml (200 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Medicinale non più autorizzato

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/051 1 pezzo
EU/1/01/184/063 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 80 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 80 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 ml (200 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio

Medicinale non più autorizzato

precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume

Medicinale non più autorizzato

plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 80 µg in 0,4 ml (200 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Medicinale non più autorizzato

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/052 1 pezzo
EU/1/01/184/064 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 100 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 100 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 ml (200 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 100 µg in 0,5 ml (200 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Medicinale non più autorizzato

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/053 1 pezzo
EU/1/01/184/065 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 130 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 130 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,65 ml (200 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 130 µg in 0,65 ml (200 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Medicinale non più autorizzato

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/072 1 pezzo
EU/1/01/184/073 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 150 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 150 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 ml (500 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 150 µg in 0,3 ml (500 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Medicinale non più autorizzato

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/054 1 pezzo
EU/1/01/184/066 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

nformazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 300 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 300 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,6 ml (500 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 300 µg in 0,6 ml (500 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Medicinale non più autorizzato

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/055 1 pezzo
EU/1/01/184/067 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 500 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 500 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 ml (500 µg/ml)

Darbepoetina alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nespo deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Nespo (SureClick) viene fornito pronto all'uso in penne preriempite. Per la somministrazione di Nespo in penna preriempita deve essere utilizzata la via sottocutanea. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Il trattamento con Nespo si articola in due fasi – una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno:

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 μg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 μg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di Mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Nespo alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Nespo (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Nespo da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica

Fase di Correzione

Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.

Fase di Mantenimento

Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Nespo come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Nespo una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Nespo può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Nespo, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta

Medicinale non più autorizzato

alla settimana possono passare ad una somministrazione di Nespo ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Nespo (µg/settimana), settimanale o ogni due settimane, può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Nespo, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuizione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Nespo approvata.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Nespo deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).

La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Nespo deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Medicinale non più autorizzato

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Nespo approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 μg, 300 μg e 150 μg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Nespo. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Nespo. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Nespo (vedere paragrafo 4.2).

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Nespo deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinanti, inclusa darbepoetina alfa. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. E' stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Nespo, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poichè si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Nespo e di r-HuEPO, Nespo deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Nespo deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia.

Medicinale non più autorizzato

L’uso improprio di Nespo da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l’emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi cardiovascolari gravi e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell’anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Nespo deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Nespo.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl (7,5 mmol/l), a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Nespo. In alcuni pazienti che ricevevano Nespo sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l’opportunità di interrompere la somministrazione di Nespo fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell’eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c’è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.
In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Nespo e di altri fattori stimolanti l’eritropoiesi (ESA) è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l’utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Medicinale non più autorizzato

- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui gli ESA siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Nespo con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetina alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per Nespo non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza.

Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, Nespo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Nespo è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti di Nespo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

Esperienza da Studi Clinici

Medicinale non più autorizzato

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1357 pazienti, 766 trattati con Nespo e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Nespo, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi.

Negli studi in cui Nespo veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie cardiache	Molto Comune (≥1/10)	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 2.112 pazienti (1.200 Nespo, 912 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Nespo negli studi clinici controllati è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune (≥1/100, <1/10)	Eruzioni cutanee/eritema
Disordini vascolari	Comune (≥1/100, <1/10)	Eventi tromboembolici, incluse embolie polmonari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune (≥1/10)	Edema
	Comune (≥1/100, <1/10)	Dolore a livello del sito di iniezione

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing:

- Aplasia pura della serie rossa. In casi isolati, è stata riportata aplasia pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Nespo, prevalentemente segnalati in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga fatta

Medicinale non più autorizzato

diagnosi di PRCA, la terapia con Nespo deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

- Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche, angioedema, eruzioni cutanee ed orticaria.
- Episodi convulsivi.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di Nespo è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati.

In caso di policitemia, Nespo deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antianemici, Codice ATC: B03XA02.

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tessutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0{,}001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Nespo una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Nespo a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una

Medicinale non più autorizzato

volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy – fatigue (FACT – fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 – 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo

Medicinale non più autorizzato

somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetinaa alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica.
I dati di 809 pazienti trattati con Nespo nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici negli adulti con IRC, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito (AUC[0-∞]); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC[0-∞] osservato nei pazienti pediatrici. La AUC[0-∞] dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani Nespo ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tessutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia nè alcun effetto sull'intervallo QT.

Nespo non ha mostrato alcun potenziale genotossico nè ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, Nespo non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Nespo può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la penna è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene 1 o 4 penne preriempite di Nespo soluzione iniettabile 500 µg in 1 ml (500 µg/ml).

La siringa contenuta nella penna è di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'astuccio contiene un Foglio Illustrativo con tutte le istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nespo (SureClick) in penna preriempita somministra il dosaggio totale contenuto nella confezione.

Nespo è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose per penna. Ogni penna può essere utilizzata una sola volta. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga nella penna preriempita deve essere eliminata.

Medicinale non più autorizzato

Prima di somministrare la soluzione di Nespo deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/056 1 pezzo
EU/1/01/184/068 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del (dei) produttore(i) del (dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Nome ed indirizzo del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di Farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'ammissione in commercio deve assicurare che il sistema di Farmacovigilanza, come descritto nella versione 3.0 presentata nel Modulo 1.8.1. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano per la gestione del rischio (Risk Management Plan – RMP)

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a realizzare studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 1 (20 aprile 2007) del RMP, presentato nel Modulo 1.8.2. della domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

In accordo con lineaguida del CHMP sui "Sistemi di Gestione del Rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Medicinale non più autorizzato

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:
- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore;
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio);
- su richiesta dell'EMEA.

PSURs

Uno specifico PSUR pediatrico presentato alle autorità regolatorie sarà redatto, ogni 6 mesi, per i primi 2 anni successivi all'approvazione di estensione delle indicazioni pediatriche di NESPO nell'insufficienza renale cronica.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (10 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 10 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene 10 microgrammi di darbepoetin alfa (25 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/001 1 siringa
EU/1/01/184/002 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (10 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 10 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,4 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (10 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
e.v/s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (10 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 10 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene 10 microgrammi di darbepoetin alfa (25 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12

Medicinale non più autorizzato

I-20122 Milan
Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/033

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (10 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 10 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (15 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 15 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,375 ml contiene 15 microgrammi di darbepoetin alfa
(40 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale non più autorizzato

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/003 1 siringa
EU/1/01/184/004 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (15 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 15 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,375 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (15 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
e.v/s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,375 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (15 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 15 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,375 ml contiene 15 microgrammi di darbepoetin alfa
(40 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale non più autorizzato

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/034

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (15 µg)

Nespo 15 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v/s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,375 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (20 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,5 ml contiene 20 microgrammi di darbepoetin alfa (40 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONEALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/005 1 siringa
EU/1/01/184/006 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (20 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 20 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,5 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (20 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (20 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,5 ml contiene 20 microgrammi di darbepoetin alfa (40 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONEALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/035

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (20 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 20 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (30 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 30 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,3 ml contiene 30 microgrammi di darbepoetin alfa
(100 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARECHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/007 1 siringa
EU/1/01/184/008 4 siringhe`

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (30 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 30 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,3 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (30 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (30 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 30 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,3 ml contiene 30 microgrammi di darbepoetin alfa
(100 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/036

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (30 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 30 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (40 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 40 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene 40 microgrammi di darbepoetin alfa
(100 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/009 1 siringa
EU/1/01/184/010 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (40 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 40 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,4 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (40 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (40 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 40 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene 40 microgrammi di darbepoetin alfa
(100 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/037

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (40 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 40 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (50 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 50 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,5 ml contiene 50 microgrammi di darbepoetin alfa
(100 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/011 1 siringa
EU/1/01/184/012 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (50 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 50 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,5 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (50 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (50 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 50 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,5 ml contiene 50 microgrammi di darbepoetin alfa
(100 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/038

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (50 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 50 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (60 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 60 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,3 ml contiene 60 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/013 1 siringa
EU/1/01/184/014 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (60 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 60 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,3 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (60 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (60 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 60 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,3 ml contiene 60 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/039

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (60 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 60 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULCONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (80 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 80 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene 80 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/015 1 siringa
EU/1/01/184/016 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (80 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 80 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,4 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (80 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (80 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 80 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene 80 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/040

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (80 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 80 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (100 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 100 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,5 ml contiene 100 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/017 1 siringa
EU/1/01/184/018 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (100 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 100 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,5 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (100 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (100 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 100 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,5 ml contiene 100 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/041

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (100 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 100 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (130 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 130 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,65 ml contiene 130 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/069 1 siringa
EU/1/01/184/070 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (130 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 130 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,65 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (130 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,65 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (130 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 130 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,65 ml contiene 130 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/071

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (130 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 130 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,65 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (150 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 150 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,3 ml contiene 150 microgrammi di darbepoetin alfa
(500 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/019 1 siringa
EU/1/01/184/020 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (150 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 150 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,3 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (150 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (150 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 150 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,3 ml contiene 150 microgrammi di darbepoetin alfa
(500 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/042

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (150 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 150 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (300 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 300 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,6 ml contiene 300 microgrammi di darbepoetin alfa
(500 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/021 1 siringa
EU/1/01/184/022 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (300 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 300 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
0,6 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (300 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,6 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (300 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 300 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,6 ml contiene 300 microgrammi di darbepoetin alfa
(500 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/043

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (300 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 300 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,6 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (500 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 500 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 1 ml contiene 500 microgrammi di darbepoetin alfa
(500 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso
4 siringhe preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARECHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/031 1 siringa
EU/1/01/184/032 4 siringhe

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONTENENTE LA SIRINGA PRERIEMPITA (500 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 500 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

e.v./s.c.
1 ml

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON BLISTER (500 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (500 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 500 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 1 ml contiene 500 microgrammi di darbepoetin alfa
(500 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/044

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA BLISTER (500 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 500 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DEL FLACONCINO (15 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 15 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 15 microgrammi di darbepoetin alfa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino monouso
4 flaconcini monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/023 1 flaconcino
EU/1/01/184/024 4 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (15 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 15 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DEL FLACONCINO (25 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 25 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 25 microgrammi di darbepoetin alfa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino monouso
4 flaconcini monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/025 1 flaconcino
EU/1/01/184/026 4 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (25 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 25 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DEL FLACONCINO (40 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 40 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 40 microgrammi di darbepoetin alfa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino monouso
4 flaconcini monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/027 1 flaconcino
EU/1/01/184/028 4 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (40 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 40 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DEL FLACONCINO (60 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 60 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 60 microgrammi di darbepoetin alfa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino monouso
4 flaconcini monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso o sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/029 1 flaconcino
EU/1/01/184/030 4 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (60 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 60 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (10 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 10 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,4 ml contiene 10 microgrammi di darbepoetin alfa (40 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/045 1 pezzo
EU/1/01/184/057 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (10 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 10 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (15 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 15 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,375 ml contiene 15 microgrammi di darbepoetin alfa
(40 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/046 1 pezzo
EU/1/01/184/058 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (15 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 15 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,375 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (20 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 20 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,5 ml contiene 20 microgrammi di darbepoetin alfa (40 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARECHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/047 1 pezzo
EU/1/01/184/059 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (20 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 20 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (30 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 30 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,3 ml contiene 30 microgrammi di darbepoetin alfa
(100 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/048 1 pezzo
EU/1/01/184/060 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (30 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 30 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (40 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 40 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,4 ml contiene 40 microgrammi di darbepoetin alfa
(100 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/049 1 pezzo
EU/1/01/184/061 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (40 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 40 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (50 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 50 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,5 ml contiene 50 microgrammi di darbepoetin alfa
(100 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/050 1 pezzo
EU/1/01/184/062 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (50 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 50 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (60 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 60 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,3 ml contiene 60 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/051 1 pezzo
EU/1/01/184/063 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (60 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 60 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (80 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 80 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,4 ml contiene 80 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/052 1 pezzo
EU/1/01/184/064 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (80 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 80 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,4 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (100 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 100 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,5 ml contiene 100 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/053 1 pezzo
EU/1/01/184/065 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (100 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 100 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (130 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 130 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,65 ml contiene 130 microgrammi di darbepoetin alfa
(200 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/072 1 pezzo
EU/1/01/184/073 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (130 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 130 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,65 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (150 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 150 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,3 ml contiene 150 microgrammi di darbepoetin alfa
(500 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/054 1 pezzo
EU/1/01/184/066 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (150 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 150 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,3 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (300 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 300 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,6 ml contiene 300 microgrammi di darbepoetin alfa
(500 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/055 1 pezzo
EU/1/01/184/067 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (300 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 300 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,6 ml

6. ALTRO

Dompé Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (500 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nespo 500 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Darbepoetin alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 1 ml contiene 500 microgrammi di darbepoetin alfa (500 microgrammi/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

SureClick x 1
1 penna preriempita monouso
Questa scatola contenente 1 penna preriempita è parte di una confezione multipla da 4
SureClick x 4
4 penne preriempite monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/184/056 1 pezzo
EU/1/01/184/068 4 pezzi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (500 µg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nespo 500 µg soluzione iniettabile
Darbepoetin alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 ml

6. ALTRO

Dompè Biotec S.p.A.

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Nespo 10 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 15 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 30 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 40 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 50 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 60 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 80 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 100 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 130 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 150 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 300 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nespo 500 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
darbepoetina alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Nespo e a che cosa serve
2. Prima di usare Nespo
3. Come usare Nespo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nespo
6. Altre informazioni
7. Istruzioni per l'iniezione di Nespo siringa preriempita

1. CHE COS'È NESPO E A CHE COSA SERVE

Il medico le ha prescritto Nespo (un antianemico) per curare la sua anemia. Si soffre di anemia quando nel sangue non c'è un numero sufficiente di globuli rossi ed i sintomi dell'anemia possono essere spossatezza, debolezza e fiato corto.

Nespo funziona esattamente allo stesso modo dell'ormone naturale eritropoietina. L'eritropoietina è prodotta dai reni e stimola il midollo osseo a produrre un numero maggiore di globuli rossi. Il principio attivo di Nespo è la darbepoetina alfa, prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Medicinale non più autorizzato

Se soffre di insufficienza renale cronica

Nespo è usato nella terapia dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in adulti e in bambini. Nell'insufficienza renale, i reni non producono una quantità sufficiente dell'ormone naturale eritropoietina il che può spesso causare anemia.

Al suo organismo occorrerà un po' di tempo per produrre più globuli rossi e quindi le ci vorranno circa quattro settimane prima che noti qualche effetto. La capacità che ha Nespo di curare la sua anemia non verrà influenzata dalla normale pratica della dialisi.

Se riceve chemioterapia

Nespo è usato nella terapia dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumori non del midollo osseo (neoplasie non mieloidi) che ricevono chemioterapia.

Uno dei principali effetti collaterali della chemioterapia è che impedisce al midollo osseo di produrre un numero sufficiente di cellule del sangue. All'inizio sembra che ciò riguardi solo i globuli bianchi. Questo perchè i globuli rossi circolanti hanno una vita molto più lunga. Verso la fine del trattamento chemioterapico, particolarmente se ha ricevuto molta chemioterapia, il numero dei suoi globuli rossi potrebbe ridursi, rendendola anemico.

2. PRIMA DI USARE NESPO

NON USI Nespo:

- se le è stata diagnosticata un'ipertensione arteriosa che non è attualmente controllata con altri farmaci prescritti dal medico, o
- in caso di allergia a Nespo (darbepoetina alfa), a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Nespo.

Faccia particolare attenzione con Nespo

Informi il medico **se soffre o ha sofferto di:**

- ipertensione arteriosa che è attualmente controllata con farmaci prescritti dal medico;
- anemia falciforme;
- crisi epilettiche (convulsioni);
- convulsioni (crisi o attacchi);
- malattie del fegato;
- significativa assenza di risposta a farmaci usati per trattare l'anemia; o
- allergia al lattice (il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene un derivato del lattice).

Avvertenze speciali

- Se manifesta sintomi comprendenti stanchezza insolita e perdita delle forze, potrebbe essere affetto da aplasia pura della serie rossa (PRCA) che è stata riportata in pazienti. PRCA significa che l'organismo smette di produrre o riduce la produzione di globuli rossi, ciò causa anemia

Medicinale non più autorizzato

grave. Se sperimenta questi sintomi deve informare il medico che deciderà la migliore strategia di trattamento della sua anemia.

- Il medico deve cercare di mantenere la sua emoglobina tra 10 e 12 g/dl.

- Se è affetto da insufficienza renale cronica c'è un rischio aumentato di problemi seri al cuore o ai vasi sanguigni (eventi cardiovascolari) se la sua emoglobina è mantenuta troppo alta.

- Se lei **ha un tumore**, deve sapere che Neorecormon può agire come fattore di crescita delle cellule del sangue e che, in alcune circostanze, può avere effetti negativi sul suo tumore. A seconda della sua situazione specifica, può essere preferibile una trasfusione di sangue. Discuta di questo aspetto con il medico.

- Un uso improprio da parte di soggetti sani può causare problemi cardiaci e vascolari che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Uso di Nespo con altri medicinali

I farmaci ciclosporina e tacrolimus possono essere influenzati dal numero di globuli rossi nel suo sangue. È importante che lei comunichi al medico se sta prendendo uno di questi farmaci.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Uso di Nespo con cibi e bevande

I cibi e le bevande non influiscono su Nespo.

Gravidanza e allattamento

Nespo non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. È importante che informi il medico se:

- è in stato di gravidanza;

- ritiene di potere essere in stato di gravidanza; o

- sta pianificando una gravidanza.

Non è noto se la darbepoetina alfa sia secreta nel latte materno. Se utilizza Nespo deve smettere di allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nespo non dovrebbe limitare la sua capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. COME USARE NESPO

Sulla base di alcuni esami del sangue, il medico ha ritenuto che lei ha bisogno di Nespo dato che il livello della sua emoglobina è 10 g/dl o meno. Il medico le comunicherà la quantità e la frequenza delle somministrazioni di Nespo allo scopo di mantenere un livello di emoglobina tra 10 e 12 g/dl. Questo può variare a seconda che lei sia un adulto o un bambino.

Come farsi l'iniezione di Nespo da soli

Il medico può decidere che sia meglio per lei o la persona che la assiste iniettare Nespo. Il medico, l'infermiere o il farmacista le mostreranno come farsi l'iniezione con la siringa preriempita. Non

Medicinale non più autorizzato

cerchi di farsi l'iniezione da solo/a se non le è stato spiegato come farlo. **Non si inietti mai Nespo in una vena da solo/a.**

Se soffre di insufficienza renale cronica

Nespo viene somministrato una volta la settimana, una volta ogni due settimane o una volta al mese con una singola iniezione sotto la pelle (sottocutanea) o in vena (endovenosa).

La dose iniziale di Nespo per chilogrammo di peso corporeo per correggere la sua anemia sarà:
- 0,75 microgrammi una volta ogni due settimane, o
- 0,45 microgrammi una volta alla settimana

Il medico le farà fare regolarmente degli esami del sangue per controllare come la sua anemia sta rispondendo e potrà adattare la dose una volta ogni quattro settimane secondo necessità.

Una volta che la sua anemia sarà corretta, il medico continuerà a farle fare regolarmente degli esami del sangue e la dose potrà essere ancora adattata per mantenere un controllo a lungo termine della sua anemia. Il medico la informerà se il suo dosaggio cambierà.

Anche la sua pressione del sangue verrà controllata regolarmente, in particolare all'inizio del trattamento.

In qualche caso, il medico potrà suggerirle di assumere dei supplementi di ferro.

Il medico potrebbe decidere di cambiare il modo in cui viene fatta l'iniezione (o sotto la pelle o in vena). In caso di modifica della modalità di somministrazione, lei comincerà con la stessa dose che riceveva prima ed il medico le farà fare alcuni esami del sangue per verificare che la sua anemia venga sempre trattata nel modo corretto.

Se il medico ha deciso di cambiare il suo trattamento, passando dalla r-HuEPO (eritropoietina prodotta mediante tecnologia genetica) a Nespo, deciderà anche la frequenza di somministrazione dell'iniezione di Nespo una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. La via di somministrazione dell'iniezione è la stessa che per r-HuEPO, ma il medico le dirà quanto prenderne e quando e potrà eventualmente aggiustare la dose, se necessario.

Se riceve chemioterapia

Nespo viene somministrato una volta la settimana o una volta ogni tre settimane con una singola iniezione sotto la pelle.

La dose iniziale per correggere la sua anemia sarà:
- 500 microgrammi una volta ogni tre settimane (6,75 microgrammi di Nespo per chilogrammo di peso corporeo); o
- 2,25 microgrammi (una volta a settimana) di Nespo per chilogrammo di peso corporeo.

Il medico le farà fare regolarmente degli esami del sangue per controllare come la sua anemia sta rispondendo e potrà adattare la dose secondo necessità. Il trattamento continuerà per circa 4 settimane dal termine del ciclo di chemioterapia. Il medico le dirà esattamente quando interrompere l'assunzione di Nespo.

In qualche caso, il medico potrà suggerirle di assumere dei supplementi di ferro.

Se usa più Nespo di quanto deve

Se usa più Nespo di quanto deve, le conseguenze non dovrebbero essere gravi. In caso ciò accada deve comunque contattare il medico, l'infermiere o il farmacista. Se non si sente bene, si rivolga subito al medico, all'infermiere o al farmacista.

Medicinale non più autorizzato

Se dimentica l'iniezione di Nespo

Se ha dimenticato/a una dose di Nespo, deve contattare il medico per stabilire quando deve fare l'iniezione successiva.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Nespo può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nel corso della somministrazione di Nespo, alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati:

Molto Comuni (osservati in più di 10 soggetti su 100)

- Pressione sanguigna elevata (ipertensione arteriosa)
- Ritenzione di liquidi (edema).

Comuni (osservati in più di 1 soggetto su 100)

- Coaguli di sangue (trombosi)
- Dolore a livello del sito dell'iniezione
- Eruzioni cutanee e/o arrossamenti della pelle.

Rari (osservati in più di 1 soggetto su 10.000)

- Reazioni allergiche gravi che possono includere:
- Reazioni allergiche improvvise che possono essere fatali (anafilassi)
- Gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola che può rendere difficile deglutire o respirare (angioedema)
- Respiro corto (dispnea)
- Eruzioni cutanee
- Pomfi (orticaria).

Molto rari (osservati in meno di 1 soggetto su 10.000)

- Aplasia pura della serie rossa (PRCA) – (anemia, stanchezza insolita, perdita delle forze).

Convulsioni (attacchi epilettici) sono stati riportati in pazienti trattati con Nespo.

Qualora manifestasse uno qualsiasi di tali sintomi o notasse la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, ne informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

5. COME CONSERVARE NESPO

Tenere Nespo fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Non usi Nespo se ritiene che sia stato congelato.

Una volta che la siringa sia stata tolta dal frigorifero e lasciata a temperatura ambiente per circa 30 minuti, prima dell'iniezione, deve essere utilizzata entro 7 giorni oppure essere eliminata.

Medicinale non più autorizzato

Non usi Nespo dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta della siringa preriempita dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Nespo

Nespo viene fornito in una siringa preriempita contenente 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 o 500 microgrammi del principio attivo darbepoetina alfa.

Nespo contiene inoltre sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Nespo e contenuto della confezione

Nespo è un liquido limpido, incolore o leggeremente opalescente. Se Nespo si presenta torbido o vi sono delle particelle visibili in esso, non deve essere usato.

Nespo è disponibile in confezioni da 1 o 4 siringhe preriempite (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate). Le siringhe sono confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza blister (confezioni da 1 siringa).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

Produttore:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

---

7. ISTRUZIONI PER FARSI L'INIEZIONE DI NESPO SIRINGA PRERIEMPITA

Questa sezione contiene informazioni su come farsi l'iniezione di Nespo da soli. È importante che non cerchi di farsi l'iniezione da solo/a se non le è stato spiegato come farlo dal medico, dall'infermiere o dal farmacista. Se ha delle domande riguardo la modalità di iniezione, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista per assistenza.

Modalità di utilizzo, da parte sua, o della persona che le pratica l'iniezione, di Nespo in siringa preriempita

Medicinale non più autorizzato

Il medico le ha prescritto Nespo in siringa preriempita per l'iniezione nel tessuto immediatamente sotto la pelle. Il medico, l'infermiere o il farmacista le indicherà la quantità di Nespo di cui lei necessita e la relativa frequenza di iniezione.

Cosa serve

Per farsi un'iniezione avrà bisogno di:

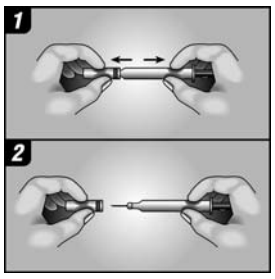
- una nuova siringa preriempita di Nespo e
- dei batuffoli imbevuti d'alcool o disinfettanti simili.

Cosa devo fare prima di farmi un'iniezione sottocutanea di Nespo?

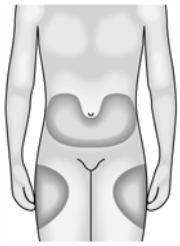
1. Tolga dal frigorifero la siringa preriempita. Lasci la siringa preriempita a temperatura ambiente per circa 30 minuti. Questo renderà l'iniezione più confortevole. Non riscaldi Nespo in nessun altro modo (ad esempio in un forno a microonde o in acqua calda). Inoltre, non lasci la siringa esposta alla luce diretta del sole.
2. Non agiti la siringa preriempita.
3. **Non** tolga il cappuccio dell'ago della siringa fino a quando non è pronto a fare l'iniezione.
4. Controlli che il dosaggio sia quello esatto prescritto dal medico.
5. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa preriempita dopo (EXP:). Non la usi se tale data è posteriore all'ultimo giorno del mese indicato.
6. Controlli l'aspetto di Nespo. Deve essere un liquido limpido, incolore o appena leggermente opalescente. Se è torbido o si vedono delle particelle, non lo deve usare.
7. **Si lavi accuratamente le mani.**
8. Trovi una superficie comoda, ben illuminata e pulita e tenga a portata di mano tutto quello che le serve.

Come preparo l'iniezione di Nespo?

Prima di farsi l'iniezione di Nespo deve compiere le seguenti operazioni:



1. Per evitare di curvare l'ago, tolga delicatamente il cappuccio dall'ago senza ruotarlo come mostrato nelle figure 1 e 2.
2. Non tocchi l'ago e non spinga lo stantuffo.
3. Potrebbe notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve togliere la bolla d'aria prima di effettuare l'iniezione. L'iniezione della soluzione con la bolla d'aria è innocua.
4. Ora può usare la siringa preriempita.



Dove devo farmi l'iniezione?

I punti più adatti per farsi l'iniezione sono la parte superiore delle cosce e l'addome. Se è un'altra persona a farle l'iniezione, può usare anche la parte posteriore delle braccia.

Medicinale non più autorizzato

Cambi ogni volta il punto di iniezione se nota che la zona è arrossata o indolenzita.

Come mi faccio l'iniezione?

1. Disinfetti la pelle usando il batuffolo imbevuto d'alcool e sollevi la pelle tra pollice e indice (senza schiacciarla).

2. Faccia penetrare completamente l'ago nella pelle come mostratole dall'infermiere o dal medico.

3. Estragga delicatamente lo stantuffo per accertarsi di non aver punto un vaso sanguigno. Se vede del sangue nella siringa, estragga l'ago e lo inserisca in un'altra zona.

4. Spinga lo stantuffo con una pressione lenta e costante, tenendo sempre la pelle sollevata finchè la siringa non sia vuota.

5. Estragga l'ago e lasci andare la pelle.

6. Se nota una macchia di sangue lei può premere delicatamente un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione. Non strofini il sito di iniezione. Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un cerotto adesivo.

7. Usi ogni siringa per una sola iniezione. Non riutilizzi il Nespo avanzato nella siringa.

Da Ricordare

Se ha problemi, non esiti a consultare il medico o l'infermiere per un aiuto o un consiglio.

Smaltimento delle siringhe usate

- Non rimetta il cappuccio sugli aghi usati perchè può accidentalmente pungersi.
- Tenga le siringhe usate fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Le siringhe preriempite usate devono essere smaltite in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Nespo15 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Nespo 25 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Nespo 40 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Nespo 60 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
darbepoetina alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Nespo e a che cosa serve
2. Prima di usare Nespo
3. Come usare Nespo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nespo
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È NESPO E A CHE COSA SERVE

Il medico le ha prescritto Nespo (un antianemico) per curare la sua anemia. Si soffre di anemia quando nel sangue non c'è un numero sufficiente di globuli rossi ed i sintomi dell'anemia possono essere spossatezza, debolezza e fiato corto.

Nespo funziona esattamente allo stesso modo dell'ormone naturale eritropoietina. L'eritropoietina è prodotta dai reni e stimola il midollo osseo a produrre un numero maggiore di globuli rossi. Il principio attivo di Nespo è la darbepoetina alfa, prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Se soffre di insufficienza renale cronica

Nespo è usato nella terapia dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica in adulti e in bambini. Nell'insufficienza renale, i reni non producono una quantità sufficiente dell'ormone naturale eritropoietina il che può spesso causare anemia.

Al suo organismo occorrerà un po' di tempo per produrre più globuli rossi e quindi le ci vorranno circa quattro settimane prima che noti qualche effetto. La capacità che ha Nespo di curare la sua anemia non verrà influenzata dalla normale pratica della dialisi.

Medicinale non più autorizzato

Se riceve chemioterapia

Nespo è usato nella terapia dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumori non del midollo osseo (neoplasie non mieloidi) che ricevono chemioterapia.

Uno dei principali effetti collaterali della chemioterapia è che impedisce al midollo osseo di produrre un numero sufficiente di cellule del sangue. All'inizio sembra che ciò riguardi solo i globuli bianchi. Questo perchè i globuli rossi circolanti hanno una vita molto più lunga. Verso la fine del trattamento chemioterapico, particolarmente se ha ricevuto molta chemioterapia, il numero dei suoi globuli rossi potrebbe ridursi, rendendola anemico.

2. PRIMA DI USARE NESPO

NON USI Nespo:

- se le è stata diagnosticata un'ipertensione arteriosa che non è attualmente controllata con altri farmaci prescritti dal medico; o
- in caso di allergia a Nespo (darbepoetina alfa), a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Nespo.

Faccia particolare attenzione con Nespo

Informi il medico **se soffre o ha sofferto di:**

- ipertensione arteriosa che è attualmente controllata con farmaci prescritti dal medico;
- anemia falciforme;
- crisi epilettiche (convulsioni);
- convulsioni (crisi o attacchi);
- malattie del fegato; o
- significativa assenza di risposta a farmaci usati per trattare l'anemia.

Avvertenze speciali

- Se manifesta sintomi comprendenti stanchezza insolita e perdita delle forze, potrebbe essere affetto da aplasia pura della serie rossa (PRCA) che è stata riportata in pazienti. PRCA significa che l'organismo smette di produrre o riduce la produzione di globuli rossi, ciò causa anemia grave., Se sperimenta questi sintomi, deve informare il medico che deciderà la migliore strategia di trattamento della sua anemia.
- Il medico deve cercare di mantenere la sua emoglobina tra 10 e 12 g/dl.
- Se è affetto da insufficienza renale cronica c'è un rischio aumentato di problemi seri al cuore o ai vasi sanguigni (eventi cardiovascolari) se la sua emoglobina è mantenuta troppo alta.
- Se lei **ha un tumore**, deve sapere che Neorecormon può agire come fattore di crescita delle cellule del sangue e che, in alcune circostanze, può avere effetti negativi sul suo tumore. A seconda della sua situazione specifica, può essere preferibile una trasfusione di sangue. Discuta di questo aspetto con il medico.

Medicinale non più autorizzato

- Un uso improprio da parte di soggetti sani può causare problemi cardiaci e vascolari che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Uso di Nespo con altri medicinali

I farmaci ciclosporina e tacrolimus possono essere influenzati dal numero di globuli rossi nel suo sangue. È' importante che lei comunichi al medico se sta prendendo uno di questi farmaci.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Uso di Nespo con cibi e bevande

I cibi e le bevande non influiscono su Nespo.

Gravidanza e allattamento

Nespo non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. È importante che informi il medico se:

- è in stato di gravidanza;
- ritiene di potere essere in stato di gravidanza; o
- sta pianificando una gravidanza.

Non è noto se la darbepoetina alfa sia secreta nel latte materno. Se utilizza Nespo deve smettere di allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nespo non dovrebbe limitare la sua capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. COME USARE NESPO

Sulla base di alcuni esami del sangue, il medico ha ritenuto che lei ha bisogno di Nespo dato che il suo livello di emoglobina è 10 g/dl o meno. Il medico le comunicherà la quantità e la frequenza delle somministrazioni di Nespo allo scopo di mantenere un livello di emoglobina tra 10 e 12 g/dl. Questo può variare a seconda che lei sia un adulto o un bambino.

Se soffre di insufficienza renale cronica

Nespo viene somministrato una volta la settimana, una volta ogni due settimane o una volta al mese con una singola iniezione sotto la pelle (sottocutanea) o in vena (endovenosa).

La dose iniziale di Nespo, per chilogrammo di peso corporeo, per correggere la sua anemia sarà:
- 0,75 microgrammi una volta ogni due settimane; o
- 0,45 microgrammi una volta alla settimana.

Il medico le farà fare regolarmente degli esami del sangue per controllare come la sua anemia sta rispondendo e potrà adattare la dose una volta ogni quattro settimane secondo necessità.

Una volta che la sua anemia sarà corretta, il medico continuerà a farle fare regolarmente degli esami del sangue e la dose potrà essere ancora adattata per mantenere un controllo a lungo termine della sua anemia. Il medico la informerà se il suo dosaggio cambierà.

Anche la sua pressione del sangue verrà controllata regolarmente, in particolare all'inizio del trattamento.

Medicinale non più autorizzato

In qualche caso il medico potrà suggerirle di assumere dei supplementi di ferro.

Il medico potrebbe decidere di cambiare il modo in cui viene fatta l'iniezione (o sotto la pelle o in vena). In caso di modifica della modalità di somministrazione, lei comincerà con la stessa dose che riceveva prima ed il medico le farà fare alcuni esami del sangue per verificare che la sua anemia venga sempre trattata nel modo corretto.

Se il medico ha deciso di cambiare il suo trattamento, passando dalla r-HuEPO (eritropoietina prodotta mediante tecnologia genetica) a Nespo, deciderà anche la frequenza di somministrazione dell'iniezione di Nespo una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. La via di somministrazione dell'iniezione è la stessa che per r-HuEPO, ma il medico le dirà quanto prenderne e quando e potrà eventualmente aggiustare la dose, se necessario.

Se riceve chemioterapia

Nespo viene somministrato una volta la settimana o una volta ogni tre settimane con una singola iniezione sotto la pelle.

La dose iniziale per correggere la sua anemia sarà:
- 500 microgrammi una volta ogni tre settimane (6,75 microgrammi di Nespo per chilogrammo di peso corporeo); o
- 2,25 microgrammi (una volta a settimana) di Nespo per chilogrammo di peso corporeo.

Il medico le farà fare regolarmente degli esami del sangue per controllare come la sua anemia sta rispondendo e potrà adattare la dose secondo necessità. Il trattamento continuerà per circa 4 settimane dal termine del ciclo di chemioterapia. Il medico le dirà esattamente quando interrompere l'assunzione di Nespo.

In qualche caso, il medico potrà suggerirle di assumere dei supplementi di ferro.

Se usa più Nespo di quanto deve

Se usa più Nespo di quanto deve, le conseguenze non dovrebbero essere gravi. In caso ciò accada deve comunque contattare il medico, l'infermiere o il farmacista. Se non si sente bene, si rivolga subito al medico, all'infermiere o al farmacista.

Se dimentica l'iniezione di Nespo

Se ha dimenticato/a una dose di Nespo, deve contattare il medico per stabilire quando deve fare l'iniezione successiva.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Nespo può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nel corso della somministrazione di Nespo, alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati:

Molto Comuni (osservati in più di 10 soggetti su 100)

- Pressione sanguigna elevata (ipertensione arteriosa)
- Ritenzione di liquidi (edema).

Comuni (osservati in più di 1 soggetto su 100)

Medicinale non più autorizzato

- Coaguli di sangue (trombosi)
- Dolore a livello del sito dell'iniezione
- Eruzioni cutanee e/o arrossamenti della pelle.

Rari (osservati in più di 1 soggetto su 10.000)

- Reazioni allergiche gravi che possono includere:
- Reazioni allergiche improvvise che possono essere fatali (anafilassi)
- Gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola che può rendere difficile deglutire o respirare (angioedema)
- Respiro corto (dispnea)
- Eruzioni cutanee
- Pomfi (orticaria).

Molto rari (osservati in meno di 1 soggetto su 10.000)

- Aplasia pura della serie rossa (PRCA) – (anemia, stanchezza insolita, perdita delle forze).

Convulsioni (attacchi epilettici) sono stati riportati in pazienti trattati con Nespo.

Qualora manifestasse uno qualsiasi di tali sintomi o notasse la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, ne informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

5. COME CONSERVARE NESPO

Tenere Nespo fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Non usi Nespo se ritiene che sia stato congelato.

Una volta che il flaconcino sia stato tolto dal frigorifero e lasciato a temperatura ambiente per circa 30 minuti, prima dell'iniezione, deve essere utilizzato entro 7 giorni oppure essere eliminato.

Non usi Nespo dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta del flaconcino dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Nespo

Nespo viene fornito in un flaconcino contenente 15, 25, 40 o 60 microgrammi del principio attivo darbepoetina alfa.

Nespo contiene inoltre sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Nespo e contenuto della confezione

Medicinale non più autorizzato

Nespo è un liquido limpido, incolore o leggermente opalescente. Se Nespo si presenta torbido o vi sono delle particelle visibili in esso, non deve essere usato.

Nespo è disponibile in confezioni da 1 o 4 flaconcini (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

Produttore:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Nespo 10 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 15 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 20 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 30 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 40 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 50 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 60 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 80 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 100 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 130 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 150 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 300 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
Nespo 500 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick)
darbepoetina alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Nespo e a che cosa serve
2. Prima di usare Nespo
3. Come usare Nespo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nespo
6. Altre informazioni
7. Istruzioni per l'iniezione di Nespo penna preriempita

1. CHE COS'È NESPO E A CHE COSA SERVE

Il medico le ha prescritto Nespo (un antianemico) per curare la sua anemia. Si soffre di anemia quando nel sangue non c'è un numero sufficiente di globuli rossi ed i sintomi dell'anemia possono essere spossatezza, debolezza e fiato corto.

Nespo funziona esattamente allo stesso modo dell'ormone naturale eritropoietina. L'eritropoietina è prodotta dai reni e stimola il midollo osseo a produrre un numero maggiore di globuli rossi. Il principio attivo di Nespo è la darbepoetina alfa, prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Medicinale non più autorizzato

Se soffre di insufficienza renale cronica

Nespo è usato nella terapia dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in adulti e in bambini. Nell'insufficienza renale, i reni non producono una quantità sufficiente dell'ormone naturale eritropoietina il che può spesso causare anemia.

Al suo organismo occorrerà un po' di tempo per produrre più globuli rossi e quindi le ci vorranno circa quattro settimane prima che noti qualche effetto. La capacità che ha Nespo di curare la sua anemia non verrà influenzata dalla normale pratica della dialisi.

Se riceve chemioterapia

Nespo è usato nella terapia dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumori non del midollo osseo (neoplasie non mieloidi) che ricevono chemioterapia.

Uno dei principali effetti collaterali della chemioterapia è che impedisce al midollo osseo di produrre un numero sufficiente di cellule del sangue. All'inizio sembra che ciò riguardi solo i globuli bianchi. Questo perchè i globuli rossi circolanti hanno una vita molto più lunga. Verso la fine del trattamento chemioterapico, particolarmente se ha ricevuto molta chemioterapia, il numero dei suoi globuli rossi potrebbe ridursi, rendendola anemico.

2. PRIMA DI USARE NESPO

NON USI Nespo:

- se le è stata diagnosticata un'ipertensione arteriosa che non è attualmente controllata con altri farmaci prescritti dal medico; o
- in caso di allergia a Nespo (darbepoetina alfa), a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Nespo.

Faccia particolare attenzione con Nespo

Informi il medico **se soffre o ha sofferto di:**

- ipertensione arteriosa che è attualmente controllata con farmaci prescritti dal medico;
- anemia falciforme;
- crisi epilettiche (convulsioni);
- convulsioni (crisi o attacchi);
- malattie del fegato;
- significativa assenza di risposta a farmaci usati per trattare l'anemia; o
- allergia al lattice (il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene un derivato del lattice).

Avvertenze speciali

- Se manifesta sintomi comprendenti stanchezza insolita e perdita delle forze, potrebbe essere affetto da aplasia pura della serie rossa (PRCA) che è stata riportata in pazienti. PRCA significa che l'organismo smette di produrre o riduce la produzione di globuli rossi, ciò causa anemia grave. Se sperimenta questi sintomi, deve informare il medico che deciderà la migliore strategia di trattamento della sua anemia.

Medicinale non più autorizzato

- Il medico deve cercare di mantenere la sua emoglobina tra 10 e 12 g/dl.

- Se è affetto da insufficienza renale cronica c'è un rischio aumentato di problemi seri al cuore o ai vasi sanguigni (eventi cardiovascolari) se la sua emoglobina è mantenuta troppo alta.

- Se lei **ha un tumore**, deve sapere che Neorecormon può agire come fattore di crescita delle cellule del sangue e che, in alcune circostanze, può avere effetti negativi sul suo tumore. A seconda della sua situazione specifica, può essere preferibile una trasfusione di sangue. Discuta di questo aspetto con il medico.

- Un uso improprio da parte di soggetti sani può causare problemi cardiaci e vascolari che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Uso di Nespo con altri medicinali

I farmaci ciclosporina e tacrolimus possono essere influenzati dal numero di globuli rossi nel suo sangue. È importante che lei comunichi al medico se sta prendendo uno di questi farmaci.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Uso di Nespo con cibi e bevande

I cibi e le bevande non influiscono su Nespo.

Gravidanza e allattamento

Nespo non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. È importante che informi il medico se:

- è in stato di gravidanza;

- ritiene di potere essere in stato di gravidanza; o

- sta pianificando una gravidanza.

Non è noto se la darbepoetina alfa sia secreta nel latte materno. Se utilizza Nespo deve smettere di allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nespo non dovrebbe limitare la sua capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. COME USARE LA PENNA PRERIEMPITA DI NESPO (SURECLICK)

Sulla base di alcuni esami del sangue, il medico ha ritenuto che lei ha bisogno di Nespo dato che il suo livello di emoglobina è 10 g/dl o meno.
La sua iniezione deve essere fatta sotto la pelle (sottocutanea), pertanto lei può utilizzare la penna preriempita di Nespo. Il medico le comunicherà la quantità e la frequenza delle somministrazioni di Nespo allo scopo di mantenere un livello di emoglobina tra 10 e 12 g/dl. Questo può variare a seconda che lei sia un adulto o un bambino.

Come farsi l'iniezione di Nespo da soli

Il medico ha deciso che la penna preriempita di Nespo è il miglior modo con cui lei, l'infermiere o la persona che la assiste possa iniettare Nespo. Il medico, l'infermiere o il farmacista le mostreranno

Medicinale non più autorizzato

come farsi l'iniezione di Nespo in penna preriempita. Non cerchi di farsi l'iniezione da solo/a se non le è stato spiegato come farlo. **Non si inietti mai Nespo in una vena da solo/a. La penna preriempita è stata disegnata per l'iniezione solo nella zona sotto la pelle.**

Per le istruzioni d'uso della penna preriempita, legga il paragrafo alla fine di questo foglio illustrativo.

Se soffre di insufficienza renale cronica

Nespo in penna preriempita viene somministrato con una singola iniezione, una volta la settimana oppure una volta ogni due settimane, o una volta al mese.

La dose iniziale di Nespo per chilogrammo di peso corporeo per correggere la sua anemia sarà:
- 0,75 microgrammi una volta ogni due settimane, o
- 0,45 microgrammi una volta alla settimana.

Il medico le farà fare regolarmente degli esami del sangue per controllare come la sua anemia sta rispondendo e potrà adattare la dose una volta ogni quattro settimane secondo necessità.

Una volta che la sua anemia sarà corretta, il medico continuerà a farle fare regolarmente degli esami del sangue e la dose potrà essere ancora adattata per mantenere un controllo a lungo termine della sua anemia. Il medico la informerà se il suo dosaggio cambierà.

Anche la sua pressione del sangue verrà controllata regolarmente, in particolare all'inizio del trattamento.

In qualche caso, il medico potrà suggerirle di assumere dei supplementi di ferro.

Il medico potrebbe decidere di cambiare il modo in cui viene fatta l'iniezione (o sotto la pelle o in vena). In caso di modifica della modalità di somministrazione, lei comincerà con la stessa dose che riceveva prima ed il medico le farà fare alcuni esami del sangue per verificare che la sua anemia venga sempre trattata nel modo corretto.

Se il medico ha deciso di cambiare il trattamento, passando dalla r-HuEPO (eritropoietina prodotta mediante tecnologia genetica) a Nespo, deciderà anche la frequenza di somministrazione dell'iniezione di Nespo una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. La via di somministrazione dell'iniezione è la stessa che per r-HuEPO, ma il medico le dirà quanto prenderne e quando e potrà eventualmente aggiustare la dose, se necessario.

Se riceve chemioterapia

Nespo viene somministrato una volta la settimana o una volta ogni tre settimane con una singola iniezione sotto la pelle.

La dose iniziale per correggere la sua anemia sarà:
- 500 microgrammi una volta ogni tre settimane (6,75 microgrammi di Nespo per chilogrammo di peso corporeo); o
- 2,25 microgrammi (una volta a settimana) di Nespo per chilogrammo di peso corporeo.

Il medico le farà fare regolarmente degli esami del sangue per controllare come la sua anemia sta rispondendo e potrà adattare la dose secondo necessità. Il trattamento continuerà per circa 4 settimane dal termine del ciclo di chemioterapia. Il medico le dirà esattamente quando interrompere l'assunzione di Nespo.

In qualche caso, il medico potrà suggerirle di assumere dei supplementi di ferro.

Se usa più Nespo di quanto deve

Medicinale non più autorizzato

Se usa più Nespo di quanto deve, le conseguenze non dovrebbero essere gravi. In caso ciò accada deve comunque contattare il medico, l'infermiere o il farmacista. Se non si sente bene, si rivolga subito al medico, all'infermiere o al farmacista.

Se dimentica l'iniezione di Nespo

Se ha dimenticato/a una dose di Nespo, deve contattare il medico per stabilire quando deve fare l'iniezione successiva.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Nespo può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nel corso della somministrazione di Nespo, alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati:

Molto Comuni (osservati in più di 10 soggetti su 100)

- Pressione sanguigna elevata (ipertensione arteriosa)
- Ritenzione di liquidi (edema).

Comuni (osservati in più di 1 soggetto su 100)

- Coaguli di sangue (trombosi)
- Dolore a livello del sito dell'iniezione
- Eruzioni cutanee e/o arrossamenti della pelle.

Rari (osservati in più di 1 soggetto su 10.000)

- Reazioni allergiche gravi che possono includere:
- Reazioni allergiche improvvise che possono essere fatali (anafilassi)
- Gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola che può rendere difficile deglutire o respirare (angioedema)
- Respiro corto (dispnea)
- Eruzioni cutanee
- Pomfi (orticaria).

Molto rari (osservati in meno di 1 soggetto su 10.000)

- Aplasia pura della serie rossa (PRCA) – (anemia, stanchezza insolita, perdita delle forze).

Convulsioni (attacchi epilettici) sono stati riportati in pazienti trattati con Nespo.

Qualora manifestasse uno qualsiasi di tali sintomi o notasse la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, ne informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

5. COME CONSERVARE NESPO

Tenere Nespo fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. Conservare la penna preriempita nella confezione originale per proteggerla dalla luce.

Medicinale non più autorizzato

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Non usi Nespo se ritiene che sia stato congelato.

Una volta che la penna sia stata tolta dal frigorifero e lasciata a temperatura ambiente per circa 30 minuti, prima dell'iniezione, deve essere utilizzata entro 7 giorni oppure essere eliminata.

Non usi Nespo dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta della penna preriempita dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Nespo

Nespo (SureClick) viene fornito in una penna preriempita contenente 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 o 500 microgrammi del principio attivo darbepoetina alfa.

Nespo contiene inoltre sodio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Nespo e contenuto della confezione.

Nespo è un liquido limpido, incolore o leggermente opalescente. Se Nespo si presenta torbido o vi sono delle particelle visibili in esso, non deve essere usato.

Nespo (SureClick) è disponibile in confezioni da 1 o 4 penne preriempite (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Dompè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

Produttore:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/.

---

7. ISTRUZIONI PER L'INIEZIONE DI NESPO PENNA PRERIEMPITA (SURECLICK)

Questa sezione contiene informazioni su come usare correttamente Nespo penna preriempita. È importante che non cerchi di farsi l'iniezione da solo/a se non le è stato spiegato come farlo dal medico, dall'infermiere o dal farmacista. Se ha delle domande riguardo la modalità di iniezione, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista per assistenza.

Medicinale non più autorizzato

Modalità di utilizzo, da parte sua, o della persona che le fa l'iniezione, di Nespo in penna preriempita (SureClick)

Il medico le ha prescritto l'iniezione di Nespo penna preriempita per l'iniezione, nel tessuto immediatamente sotto la pelle. Il medico, l'infermiere o il farmacista le indicheranno la quantità di Nespo di cui lei necessita e la relativa frequenza di iniezione. Usi ogni penna preriempita per una sola iniezione.

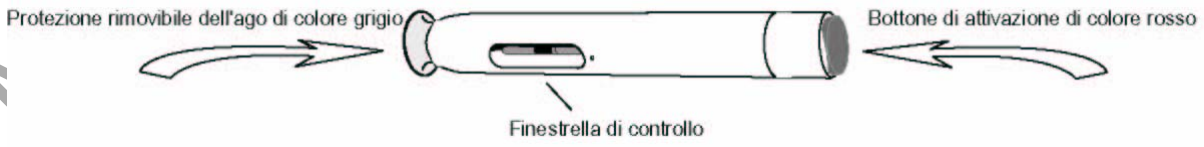
Cosa serve

Per farsi un'iniezione, avrà bisogno di:

- una nuova penna preriempita di Nespo e
- dei batuffoli imbevuti d'alcool o disinfettanti simili.

Preparazione per un'iniezione di Nespo

1. Tolga la penna dal frigorifero. Per un'iniezione più confortevole, lasci a temperatura ambiente per circa 30 minuti. Non riscaldi Nespo in nessun altro modo (ad esempio in un forno a microonde o in acqua calda). Inoltre, non lasci la penna preriempita esposta alla luce diretta del sole.
2. Non agiti la penna preriempita.
3. **Non** tolga la protezione dell'ago di colore grigio dalla penna preriempita fino a quando non è pronto/a a fare l'iniezione.
4. Controlli che il dosaggio sia quello esatto prescritto dal medico.
5. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della penna preriempita dopo (EXP:). Non la usi se tale data è posteriore all'ultimo giorno del mese indicato.
6. Controlli l'aspetto di Nespo attraverso la finestrella di controllo. Deve essere un liquido limpido, incolore o appena leggermente opalescente. Se è torbido o si vedono delle particelle, non lo deve usare.
7. **Si lavi accuratamente le mani.**
8. Trovi una superficie comoda, ben illuminata e pulita e vi tenga a portata di mano tutto quello che le serve.



7a. Scelta e preparazione del sito di iniezione

1. Scegliere un sito di iniezione

Affinchè il dispositivo funzioni correttamente, il sito di iniezione deve essere fermo.

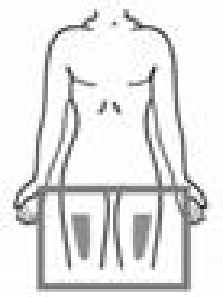
Il sito di iniezione preferito per l'uso di Nespo penna preriempita è la parte anteriore della coscia.

Medicinale non più autorizzato

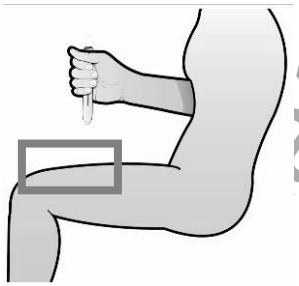
Alternare il sito di iniezione:
L'iniezione può essere praticata, a rotazione, in diversi siti, per evitare fenomeni di irritazione negli stessi.

Non iniettare in aree in cui la cute è dolorante oppure presenta lividi, arrossamenti o indurimenti. Evitare aree con cicatrici o smagliature.

2a. Istruzioni per il sito di iniezione preferito



La **parte anteriore della coscia** è il sito di iniezione preferito.

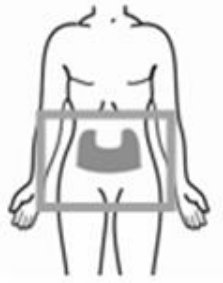


2b. Istruzioni per i siti di iniezioni alternativi

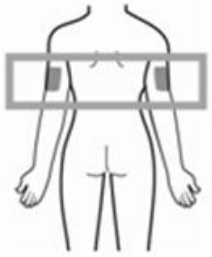
Se si usano siti di iniezione alternativi, è particolarmente importante creare sulla superficie una tensione sufficiente, che consenta di praticare l'iniezione correttamente.

Tecnica di stiramento

Assicurarsi che la pelle sotto ed intorno alla penna preriempita sia ferma e tesa, in modo da offrire una resistenza che consenta la completa retrazione della protezione di sicurezza e lo "sblocco" della penna.



Si può usare l'**addome**, ad eccezione di un'area di 2 pollici/5 cm attorno all'ombelico. Per l'addome si raccomanda di mettersi sdraiati sulla schiena e stirare la pelle sul sito di iniezione, in modo da formare una superficie ferma e tesa.



Se l'iniezione è praticata da un'altra persona, si potrà usare anche la **parte esterna del braccio**. Per il braccio si raccomanda di stirare la pelle sul sito di iniezione, in modo da formare una superficie ferma e tesa.

Manuale non più autorizzato

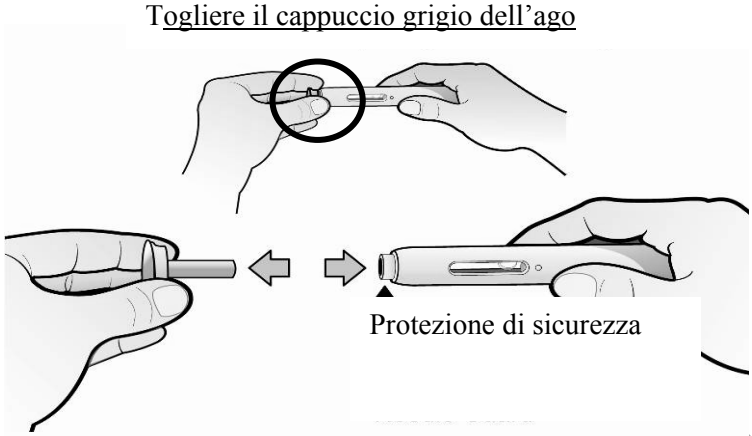
3. Preparazione del sito di iniezione

Per preparare l'area di pelle in cui dovrà essere iniettato Nespo si deve strofinare il sito di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool. **Non toccare più quest'area prima dell'iniezione.**

7b. Iniezione di Nespo con l'uso della penna preriempita

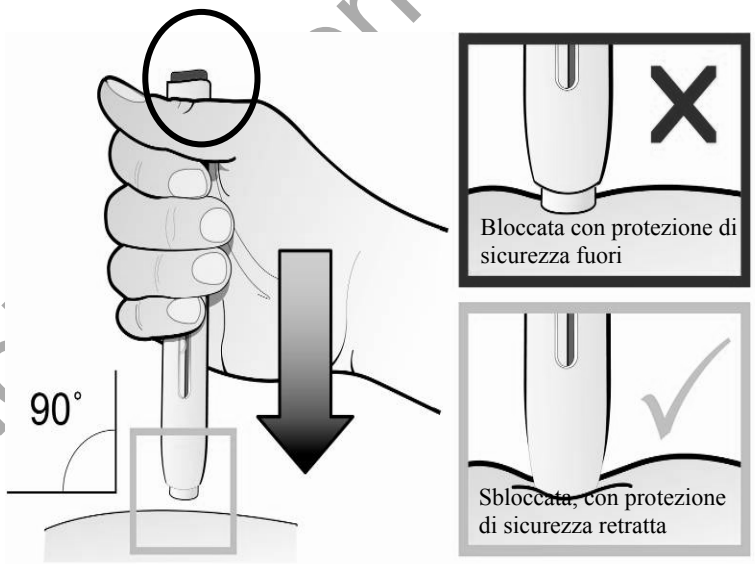
1. Togliere il cappuccio grigio dell'ago.

Togliere il cappuccio grigio dell'ago



∅	**Non** torcere il cappuccio grigio dell'ago
∅	**Non** cercare di rimettere il cappuccio dell'ago sulla penna preriempita
✔	**Tirare** il cappuccio grigio in modo orizzontale

2. Non toccare il bottone rosso. Premere la penna preriempita sulla pelle, in modo da sbloccare la protezione di sicurezza.

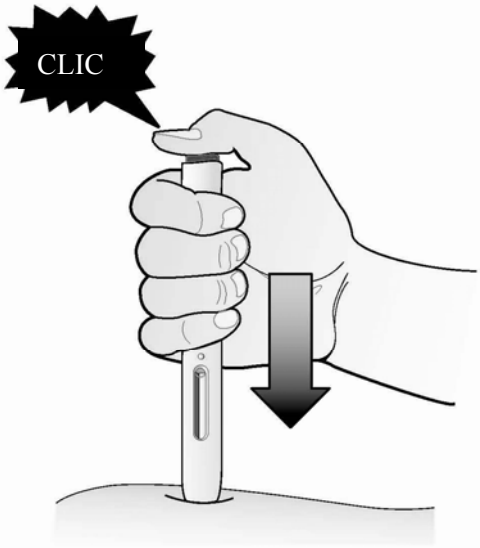


∅	**Non** premere il bottone rosso finchè la protezione di sicurezza non è completamente retratta.

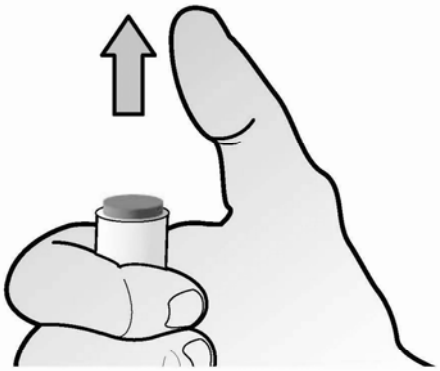
✔	**Esercitare** una pressione sufficiente a far ritrarre completamente la protezione di sicurezza gialla ed a mantenere il bottone rosso sbloccato.
✔	**Tenere** la penna preriempita in modo che formi un angolo retto (a 90°) con la superficie del sito di iniezione.

Medicinale non più autorizzato

3. Premere brevemente e rilasciare il bottone rosso.



Rilasciare il bottone



✔ **Mantenere** la pressione sulla pelle durante tutta la durata dell'iniezione

4. Conti lentamente fino a 15 secondi per terminare l'iniezione.

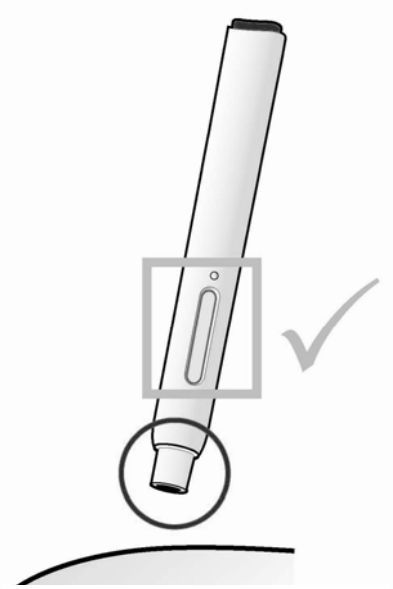
Il farmaco verrà automaticamente iniettato

∅ **Non** muovere la penna preriempita durante l'iniezione.

✔ **Attendere** che l'iniezione sia terminata prima di cessare la pressione.
✔ **È possibile udire un secondo "click" nel momento in cui il bottone rosso ritorna in posizione.**

Medicinale autorizzato

5. Controllare la finestrella, per verificare la somministrazione della dose completa.



Dispositivo di sicurezza dopo l'uso

✔ **Verifichi** che la finestrella di controllo sia diventata gialla.

! Se la finestrella di controllo non è gialla, contatti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Potrebbe esserci un piccolo sanguinamento sul sito di iniezione. Lei può premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione.

Non strofini il sito di iniezione. Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un cerotto adesivo.

Da ricordare

Se ha problemi, non esiti a consultare il medico o l'infermiere per un aiuto o un consiglio.

Smaltimento delle penne preriempite usate

- La penna preriempita di Nespo non deve MAI essere riutilizzata.
- MAI rimettere il cappuccio grigio di protezione dell'ago sulla penna preriempita usata.
- Le penne preriempite usate devono essere smaltite in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Medicinale non più autorizzato

Ulteriore inserto opzionale:

FRONTE- Nespo guida rapida di utilizzo:

ITALIANO	Nespo SureClick Penna Preriempita – Legga attentamente questo foglio prima dell'uso			
	La parte anteriore della coscia é il sito **preferito.**	**Siti alternativi** sono l'addome o la parte esterna delle braccia.	**Tecnica di stiramento** sui siti di iniezione alternativi. Stiri Il sito di iniezione deve essere fermo e teso.	Vedi retro per i dettagli di iniezione.

RETRO – Nespo guida rapida di utilizzo:

ITALIANO	(1) Togliere il cappuccio grigio dell'ago. ∅ Non torcere il cappuccio grigio dell'ago.	(2) Non toccare il bottone rosso. Premere la penna preriempita sulla pelle, in modo da sbloccare la protezione di sicurezza. X Bloccata ✓ Sbloccata	(3) Premere brevemente e rilasciare il bottone rosso. Click Mantenere la pressione sulla pelle durante tutta la durata dell'iniezione.	(4) Conti lentamente fino a 15 secondi per terminare l'iniezione.	(5) Controllare la finestrella. ✓ Somministrazione della dose completa con finestrella di controllo diventata gialla.

Medicinale non più autorizzato