**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 10 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 10 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (25 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

### 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,4 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 10 µg (25 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/001 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/002 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/033 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 15 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,375 ml tirpalo, kuriame yra 15 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (40 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,375 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 15 µg (40 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/003 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/004 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/034 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 20 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 20 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (40 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas nebe registruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

### 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,5 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 20 µg (40 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/005 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/006 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/035 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 30 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 30 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (100 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas nebe registruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,3 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 30 µg (100 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/007 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/008 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/036 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 40 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 40 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (100 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,4 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 40 µg (100 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/009 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/010 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/037 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 50 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 50 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (100 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

### 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,5 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 50 µg (100 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/011 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/012 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/038 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 60 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 60 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (200 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,3 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 60 µg (200 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/013 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/014 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/039 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 80 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 80 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (200 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,4 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 80 µg (200 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/015 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/016 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/040 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 100 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 100 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (200 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas nebe registruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,5 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 100 µg (200 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/017 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/018 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/041 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 130 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,65 ml tirpalo, kuriame yra 130 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (200 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,65 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 130 µg (200 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/069 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/070 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/071 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 150 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 150 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (500 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,3 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 150 µg (500 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/019 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/020 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/042 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 300 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,6 ml tirpalo, kuriame yra 300 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (500 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 0,6 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 300 µg (500 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/021 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/022 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/043 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 500 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 1 ml tirpalo, kuriame yra 500 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (500 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

### 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštą iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas arba keturi švirkštai, užpildyti 1 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 500 µg (500 µg/ml) Nespo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštai gali būti tiekiami lizdinėse pakuotėse (supakuoti po 1 ir 4) ar ne lizdinėse pakuotėse (supakuoti tik po 1).

Švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyo švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Vienu švirkštu galima švirkšti tik vieną dozę. Švirkšte likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Švirkšto kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/01/184/031 1 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/032 4 lizdinėje plokštelėje
EU/1/01/184/044 1 ne lizdinėje plokštelėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 15 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 1 ml tirpalo, kuriame yra 15 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (15 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląsteles (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas buteliukais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Buteliukus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus buteliuką iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas ar keturi skaidraus stiklo buteliukai, užkimšti guminiu kamšteliu. Viename buteliuke yra 1 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 15 µg (15 µg/ml) Nespo.

Buteliukai pagaminti iš I klasės stiklo ir užkimžti fluorpolimeru dengtu kamšteliu.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Iš vieno buteliuko galima išsiurbti tik vieną dozę. Buteliuke likusius vaistinio preparato likučius reikia sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Buteliuko kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol buteliukas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/023 – 024

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 25 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 1 ml tirpalo, kuriame yra 25 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (25 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląsteles (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas buteliukais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Buteliukus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus buteliuką iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas ar keturi skaidraus stiklo buteliukai, užkimšti guminiu kamšteliu. Viename buteliuke yra 1 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 25 µg (25 µg/ml) Nespo.

Buteliukai pagaminti iš I klasės stiklo ir užkimžti fluorpolimeru dengtu kamšteliu.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Iš vieno buteliuko galima išsiurbti tik vieną dozę. Buteliuke likusius vaistinio preparato likučius reikia sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Buteliuko kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol buteliukas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/025 – 026

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 40 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 1 ml tirpalo, kuriame yra 40 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (40 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląsteles (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas buteliukais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai.

Vaistinis preparatas nebe registruotas

Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Buteliukus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus buteliuką iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas ar keturi skaidraus stiklo buteliukai, užkimšti guminiu kamšteliu. Viename buteliuke yra 1 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 40 µg (40 µg/ml) Nespo.

Buteliukai pagaminti iš I klasės stiklo ir užkimžti fluorpolimeru dengtu kamšteliu.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Iš vieno buteliuko galima išsiurbti tik vieną dozę. Buteliuke likusius vaistinio preparato likučius reikia sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Buteliuko kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol buteliukas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/027 – 028

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 60 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 1 ml tirpalo, kuriame yra 60 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (60 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląsteles (*CHO-K1*).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas buteliukais.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Buteliukus laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus buteliuką iš šaldytuvo, kai jis sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas ar keturi skaidraus stiklo buteliukai, užkimšti guminiu kamšteliu. Viename buteliuke yra 1 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 60 µg (60 µg/ml) Nespo.

Buteliukai pagaminti iš I klasės stiklo ir užkimžti fluorpolimeru dengtu kamšteliu.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Iš vieno buteliuko galima išsiurbti tik vieną dozę. Buteliuke likusius vaistinio preparato likučius reikia sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Buteliuko kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol buteliukas sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/029 – 030

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 10 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 10 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (25 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 10 µg (25 µg/ml) Nespo 0,4 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/045 1 pakuotėje
EU/1/01/184/057 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 15 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,375 ml tirpalo, kuriame yra 15 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (40 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

### 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 15 µg (40 µg/ml) Nespo 0,375 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/046 1 pakuotėje
EU/1/01/184/058 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 20 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 20 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (40 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 20 µg (40 µg/ml) Nespo 0,5 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/047 1 pakuotėje
EU/1/01/184/059 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 30 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 30 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (100 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 30 µg (100 µg/ml) Nespo 0,3 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/048 1 pakuotėje
EU/1/01/184/060 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 40 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 40 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (100 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 40 µg (100 µg/ml) Nespo 0,4 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/049 1 pakuotėje
EU/1/01/184/061 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 50 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 50 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (100 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydymą reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 50 µg (100 µg/ml) Nespo 0,5 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/050 1 pakuotėje
EU/1/01/184/062 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 60 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 60 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (200 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 60 µg (200 µg/ml) Nespo 0,3 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/051 1 pakuotėje
EU/1/01/184/063 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 80 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 80 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (200 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

### 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 80 µg (200 µg/ml) Nespo 0,4 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/052 1 pakuotėje
EU/1/01/184/064 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 100 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 100 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (200 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 100 µg (200 µg/ml) Nespo 0,5 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/053 1 pakuotėje
EU/1/01/184/065 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 130 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,65 ml tirpalo, kuriame yra 130 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (200 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 130 µg (200 µg/ml) Nespo 0,65 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/072 1 pakuotėje
EU/1/01/184/073 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

.

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 150 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 150 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (500 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 150 µg (500 µg/ml) Nespo 0,3 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/054 1 pakuotėje
EU/1/01/184/066 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 300 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 0,6 ml tirpalo, kuriame yra 300 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (500 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 300 µg (500 µg/ml) Nespo 0,6 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/055 1 pakuotėje
EU/1/01/184/067 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 500 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 1 ml tirpalo, kuriame yra 500 mikrogramų darbepoetino alfa (darbepoetin alfa) (500 µg/ml).

Darbepoetinas alfa gaminamas genų inžinerijos metodu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse (CHO-K1).

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje (SureClick).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Simptominės suaugusių žmonių ir vaikų anemijos, susijusios su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydymas.

Suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kuriems taikoma chemoterapija, simptominės anemijos gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nespo turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydyti aukščiau išvardytas būkles.

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais. Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo likučių naikinimo instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

***Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių suaugusių žmonių ir vaikų simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertinti kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą. Nespo reikia švirkšti arba į poodį, arba į veną tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pacientams, kuriems hemodializė nedaroma, vaistinio preparato rekomenduojama švirkšti į poodį, kad nebūtų pradurtos periferinės venos.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau. Reikia saugoti, kad hemoglobino kiekis per keturias savaites nepadidėtų daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l). Jei taip atsitinka, reikia taip, kaip nurodyta, koreguoti dozę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gydymas Nespo skirstomas į dvi fazes – koregavimo ir palaikomąją. Pateikiamos atskiros suaugusiųjų ir vaikų gydymo rekomendacijos. Jaunesnių nei 1 metų vaikų gydymas nėra tirtas:

***Suaugusieji, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

Pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 μg/kg kūno svorio. Ji švirkščiama kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 μg/kg galima švirkšti tap pat ir į poodį vieną kartą kas dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą kas keturios savaitės.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip pat ir į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracijos didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Dozę ar vartojimo dažnį pakeitus, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai pakeisti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

Klinikinių suaugusiųjų tyrimų duomenys rodo, kad vieną, du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojantys pacientai gali pereiti prie vienos Nespo dozės, vartojamos kartą per savaitę ar kas dvi

Vaistinis preparatas neberegistruotas

savaitės. Pradinę kas savaitę vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 200. Pradinę kas dvi savaites vartojamo Nespo dozę (µg/kas dvi savaites) galima nustatyti padalijus bendrą suminę r-HuEPO dviejų savaičių dozę iš 200. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

***Vaikai, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas***

***Koregavimo fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams pradinė į poodį ar veną leidžiama dozė yra 0,45 µg/kg kūno svorio, ji švirkščiama vieną kartą per savaitę. Be to, nedializuojamiems pacientams pradinę 0,75 µg/kg dozę galima švirkšti į poodį vieną kartą per dvi savaites. Jei hemoglobino kiekis padidėja nepakankamai (mažiau nei 1 g/dl (0,6 mmol/l) per keturias savaites), dozė didinama maždaug 25 %. Negalima dozės didinti dažniau nei kartą per keturias savaites.

Jei hemoglobino kiekis per keturias savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), atsižvelgiant į didėjimo greitį, dozę reikia mažinti maždaug 25 %. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Kol hemoglobino kiekis stabilizuosis, jį reikia matuoti kartą per savaitę ar kas dvi savaitės. Vėliau hemoglobino kiekį galima matuoti ilgesniais intervalais.

Rekomendacijų, kaip koreguoti hemoglobino kiekį vaikams nuo 1 iki 10 metų, nėra.

***Palaikomoji fazė***

11 metų ir vyresniems vaikams palaikomosios fazės metu Nespo galima toliau vartoti vienkartine injekcija kartą per savaitę ar kartą kas dvi savaites. Dializuojamiems pacientams, kuriems vietoj vieno karto per savaitę, Nespo bus skiriama vieną kartą per dvi savaites, reikia skirti du kartus didesnę pradinę dozę už tą, kurią vartojo kartą per savaitę. Nedializuojamiems pacientams, kuriems reikiamas hemoglobino kiekis pasiektas vaistą vartojant vieną kartą kas dvi savaites, Nespo galima švirkšti taip į poodį vieną kartą per mėnesį, vartojant pradinę dozę, kuri lygi dviem anksčiau vartotoms vieną kartą per dvi savaites dozėms.

Vaikų nuo 1 iki 18 metų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad du ar tris kartus per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per savaitę ir vieną kartą per savaitę r-HuEPO vartojusiems pacientams galima pradėti skirti vieną Nespo dozę kartą per dvi savaitės. Pradinę vaikams skirtą kas savaitę ar kas dvi savaites vartojamą Nespo dozę (µg/savaitę) galima nustatyti padalijus bendrą r-HuEPO savaitės dozę (TV/savaitę) iš 240. Kadangi žmonių reakcija į preparatą skiriasi, kiekvienam pacientui optimalią terapinę dozę reikia nustatyti atskirai. Vietoj r-HuEPO pradėjus vartoti Nespo, būtina kartą per savaitę arba kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį ir nekeisti preparato vartojimo būdo.

Prireikus dozę koreguoti, kad išliktų reikiamas hemoglobino kiekis.

Jei pageidaujamam hemoglobino kiekiui palaikyti būtina keisti dozę, rekomenduojama ją keisti maždaug 25 %.

Jeigu per keturias savaites hemoglobino koncentracija padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) dozę reikia sumažinti maždaug 25%, priklausomai nuo koncentracija didėjimo greičio. Jei hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7.5 mmol/l), svarstytinas dozės mažinimas. Jeigu hemoglobino koncentracija toliau didėja, dozę reikia mažinti maždaug 25%. Jeigu po šio dozės mažinimo hemoglobino

Vaistinis preparatas neberegistruotas

koncentracija ir toliau didėja, kitos dozės vartojimą reikia atidėti, kol hemoglobino koncentracija pradės mažėti, o tada gydymą atnaujinti doze, kuri yra maždaug 25% mažesnė už anksčiau vartotą.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų garantuota, jog pakankamai anemijos simptomų kontrolei yra vartojama mažiausia patvirtinta Nespo dozė.

Koregavus dozę ar vartojimo dažnį, hemoglobino kiekį reikia matuoti kartą per savaitę arba kas dvi savaitės. Palaikomojo gydymo fazės metu dažniau negu kas dvi savaitės dozės keisti negalima.

Pakeitus vaisto vartojimo būdą, būtina vartoti tokią pačią dozę ir kartą per savaitę ar kas dvi savaitės matuoti hemoglobino kiekį, kad prireikus būtų galima atitinkamai koreguoti dozę ir išlaikyti pageidaujamą hemoglobino kiekį.

***Vėžiu sergančių pacientų chemoterapijos sukeltos simptominės anemijos gydymas***

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l), Nespo reikia švirkšti į poodį tam, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir ligos sunkumo, todėl gydytojui būtina įvertintų kiekvieno paciento būklę ir ligos eigą.

Kadangi pacientai yra labai skirtingi, kartais hemoglobino koncentracija gali tapti didesnė ar mažesnė už pageidaujamą. Hemoglobino koncentracijos kintamumą reikia koreguoti, keičiant vaistinio preparato dozę ir atsižvelgiant į tai, kad tikslinė hemoglobino koncentracija yra nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l). Rekomendacijos, kaip tinkamai koreguoti dozę, kai hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), pateiktos žemiau.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 500 µg (6,75 µg/kg) vieną kartą kas tris savaitės arba 2,25 µg/kg kūno svorio kartą per savaitę. Jei po devynių savaičių klinkinis paciento atsakas (nuovargis, hemoglobino kiekis) yra nepakankamas, tolesnis gydymas gali būti neefektyvus.

Pabaigus chemoterapiją, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti maždaug po keturių savaičių.

Kai kiekvienam pacientui pasiekiamas gydymo tikslas, dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %, tam, kad būtų garantuotas mažiausios patvirtintos Nespo dozės vartojimas tokiai hemoglobino koncentracijai palaikyti, kurios pakanka anemijos simptomų kontrolei. Reikia spręsti dėl tinkamo dozės titravimo tarp 500 µg, 300 µg ir 150 µg.

Pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu hemoglobino koncentracija padidėja virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozę reikia sumažinti maždaug 25-50%. Nespo vartojimą reikia laikinai nutraukti, jei hemoglobino koncentracija padidėja virš 13 g/dl (8,1 mmol/l). Kai hemoglobino koncentracija sumažėja iki 12 g/dl (7,5 mmol/l), gydyma reikia vėl pradėti maždaug 25% mažesne doze už anksčiau vartotą.

Jeigu hemoglobino kiekis per 4 savaites padidėja daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l), dozę reikia sumažinti 25 % - 50 %.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas darbepoetinui alfa, r-HuEPO ar bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.

Blogai kontroliuojama hipertenzija.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

***Bendra informacija***

Visiems pacientams, ypač gydymo Nespo pradžioje, reikia stebėti kraujospūdį. Jei atitinkamomis priemonėmis kraujospūdį reguliuoti sunku, hemoglobino kiekį galima sumažinti, sumažinus Nespo dozę arba įprastiniu laiku dozės nesuleidus (žr. 4.2 skyrių).

Prieš gydymą Nespo ir jo metu visių pacientų organizme būtina nustatinėti geležies kiekį ir, jei reikia, skirti kartu vartoti geležies preparatų, kad suintensyvėtų eritropoezė.

Jei reakcijos į Nespo nėra, reikia skubiai nustatyti galimas to priežastis. Eritrocitų gamybą stimuliuojančių medžiagų veiksmingumą mažina geležies, folio rūgšties ar vitamino $B_{12}$ stoka, todėl jų trūkumą reikia pašalinti. Be to, eritropoezę gali sutrikdyti interkurentinė infekcija, uždegimas, trauma, slaptasis kraujavimas, hemolizė,sunkus apsinuodijimas aliuminiu, gretutinės kraujo ligos ar kaulų čiulpų fibrozė.Įvertinimui būtina nustatyti retikulocitų kiekį. Jei tipinės atsako nebuvimo priežastys yra atmetamos, o pacientui nustatyta retikulocitopenija, būtina įvertinti kaulų čiulpus. Jei kaulų čiulpuose aptinkama GEA, turi būti nustatomi antieritropoetinininiai antikūnai.

Vartojant rekombinantinius eritropoetino baltymus, taip pat ir darbepoetiną alfa, buvo grynosios eritrocitų aplazijos atvejų, kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai. Šie atvejai dažniausiai registruoti LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistinis preparatas buvo švirkščiamas į poodį. Šiems antikūnams būdinga kryžminė reakcija su visais eritrocitų gamybą stimuliuojančiais baltymais, todėl pacientų, kurių kraujyje yra ar spėjama, kad yra neutralizuojančių antikūnų prieš eritropoetiną, darbepoetinu alfa gydyti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Nė viename Nespo tyrime nebuvo leidžiama dalyvauti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, todėl nėra duomenų apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą. Manoma, kad daugiausia Nespo ir r-HuEPO iš organizmo pašalinama per kepenis, todėl kepenų ligomis sergančius ligonius Nespo reikia gydyti atsargiai.

Be to, atsargiai  Nespo reikia gydyti ir ligonius, sergančius pjautuvine anemija ar epilepsija.

Sveikiems žmonėms, piktnaudžiaujantiems Nespo, gali per daug padidėti hematokritas. Dėl to gali atsirasti gyvybei pavojingų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos gaubtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams palaikomoji hemoglobino koncentracija negali viršyti viršutinės tikslinės hemoglobino koncentracijos ribos, kuri rekomenduojama 4.2 skyriuje. Klinikinių tyrimų metu gydant eritropoezę stimuliuojančiais preparatais (ESP) kai tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė negu 12 g/dl (7,5 mmol/l), nustatyta didesnė mirties, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių bei kraujagyslės kateterio trombozės rizika.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai reikšmingos epoetinų, vartojamų kai hemoglobino koncentracija yra didesnė, negu būtina anemijos simptomams kontoliuoti ir išvengti kraujo perpylimo, naudos nerodo.

Nespo reikia atsargiai skirti epilepsija sergantiems pacientams. Nespo gydomiems pacientams registruoti traukuliai.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Visiems žmonėms, kurių kraujo serume yra mažiau nei 100 µg/l feritino ar mažesnis nei 20 % transferino įsotinimas, rekomenduojama kartu skirti vartoti ir geležies preparatų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, kuriems yra išeminės širdies ligos ar stazinio širdies nepakankamumo klinikinių požymių, planinį hemoglobino kiekį reikia nustatyti individualiai. Tokiems pacientams hemoglobino kiekis turėtų būti ne didesnis kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l), išskyrus tuos atvejus, jei dėl sunkių ligos (pvz., krūtinės anginos) simptomų jis turėtų būti kitoks.

Gydant Nespo, būtina reguliariai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Kelių Nespo gydomų pacientų kraujyje kalio kiekis padidėjo, tačiau to priežastys neišaiškintos. Jei nustatoma, kad kalio koncentracija padidėjo arba didėja, gydymą Nespo reikia nutraukti ir nevartoti jo tol, kol kalio kiekis nesunormalės.

***Vėžiu sergantys pacientai***

*Poveikis navikų augimui*

Epoetinai yra augimo faktoriai, kurie visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje. Yra nerimaujama, kad epoetinai, kaip ir visi kiti augimo faktoriai, gali skatinti navikų augimą. Keliais kontroliuojamais tyrimais neįrodyta, kad epoetinai gerintų bendrą išgyvenamumą ar mažintų navikų progresavimo riziką pacientams, kuriems yra su vėžiu susijusi anemija.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad Nespo ir kiti eritropoezę stimuliuojantys preparatai (ESP):

- trumpino laiką iki naviko progresavimo išplitusiu galvos ir kaklo vėžiu sergantiems radioterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo didesnė nei 14 g/dl (8,7 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima;

- trumpino bendro išgyvenamumo trukmę ir didino su ligos progresavimu per 4 mėnesius susijusių mirčių dažnį metastaziniu krūties vėžiu sergantiems chemoterapija gydomiems pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- didino mirties riziką aktyvia piktybine liga sergantiems, negydomiems nei chemoterapija, nei radioterapija pacientams, kuriems tikslinė hemoglobino koncentracija buvo 12 g/dl (7,5 mmol/l), todėl šios populiacijos pacientų ESP gydyti negalima.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą informaciją, kai kuriais atvejais vėžiu sergantiems pacientams kraujo perpylimas turėtų būti tinkamesnis anemijos gydymo būdas. Ar skirti rekombinantinius eritropoetinus, reikia spręsti įvertinus rizikos ir naudos santykį, dalyvaujant pačiam pacientui, kad būtų galima atsižvelgti į specifinę klinikinę situaciją. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti tokio vertinimo metu, yra naviko rūšis ir stadija, anemijos laipsnis, numatoma gyvenimo trukmė, aplinka, kurioje pacientas gydomas, ir paciento pageidavimas (žr. 5.1 skyrių).

Jei paciento, kuriam yra solidinis navikas ar piktybinė limfoproliferacija organizme hemoglobino kiekis viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozavimą būtina keisti tiksliai taip, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, kad sumažėtų galimas tromboembolijos pavojus. Reguliariais intervalais reikia nustatinėti trombocitų ir hemoglobino kiekį.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad Nespo sąveikauja su kitomis medžiagomis. Vis dėlto sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie labai prisijungia prie eritrocitų, pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, pasireiškimo galimybė yra. Jei darbepoetinas alfa vartojamas kartu su kuriuo nors iš minėtų vaistinių preparatų, reikia sekti jų kiekį kraujyje. Padidėjus hemoglobino kiekiui, reikia keisti dozavimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie Nespo poveikį nėštumui.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai tiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui bei jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu nerodo.

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Žindyvių gydymo patirties nėra, todėl kūdikį krūtimi maitinančias moteris Nespo gydyti negalima. Jei gydyti šiuo vaistiniu preparatu būtina, kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepastebėta jokio Nespo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

***Bendrieji sutrikimai***

Gydant darbepoetinu alfa, pasireiškė sunkių alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, dusulį, odos išbėrimą ir dilgėlinę.

***Duomenys iš klinikinių tyrimų***

*Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu*

Toliau pateikti duomenys, gauti kontroliuotų klinikinių, kuriuose dalyvavo 1357 pacientai, iš jų 766 buvo gydomi Nespo, o 591 - r-HuEPO, metu. Nespo vartojusiųjų grupėje 83% pacientų buvo atliekama dializė, 17% - dializė nebuvo atliekama.

Tyrimų, kurių metu Nespo buvo leista į poodį, prie su vaisto vartojimu susijusio poveikio buvo priskirtas injekcijos vietos skausmas. Jis buvo dažnesnis nei gydant r-HuEPO. Diskomfortas injekcijos vietoje paprastai būdavo silpnas ir trumpalaikis, dažniausiai jis pasireikšdavo po pirmosios injekcijos.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio su Nespo vartojimu susijusio nepageidaujamo poveikio dažnis nurodytas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Širdies sutrikimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Hipertenzija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Nedažni (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) | Tromboemboliniai reiškiniai |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Injekcijos vietos skausmas |

*Vėžiu sergantys pacientai*

Kokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti, nustatyta susumavus septynių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebu kontroliuotų Nespo klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2112 pacientų (Nespo vartojo 1200 pacientų, placebą - 912). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo solidiniais navikais (pvz., plaučių, krūties, storosios žarnos, kiaušidžių vėžys) ir limfoidiniais piktybiniais navikais (pvz., limfoma, daugine mieloma) sergantys pacientai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio, kuris gali būti susijęs su Nespo vartojimu, dažnis pateiktas lentelėje.

| **MedDRA organų sistemų klasė** | **Dažnis** | **Nepageidaujama vaisto reakcija** |
|---|---|---|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Išbėrimas ir (arba) eritema |
| Kraujagyslių sutrikimai | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni (≥ 1/10) | Edema |
| | Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) | Skausmas injekcijos vietoje |

***Duomenys apie rinkoje esantį vaistinį preparatą***

Nespo jau esant rinkoje, registruotos šios nepageidaujamos reakcijos:

- Grynoji eritrocitų aplazija. Registruoti pavieniai, su gydymu Nespo susiję, grynosios eritrocitų aplazijos (GEA), kurią sukelia neutralizuojantieji antieritropoetinininiai antikūnai, atvejai, dažniausiai pasireiškę LIN sergantiems pacientams, kuriems vaistas buvo švirkščiamas į poodį. Diagnozavus GEA, gydymą Nespo reikia nutraukti ir pacientui kitų rekombinantinių eritropoezę skatinančių baltymų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

- Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, angioedemą, odos bėrimą ir dilgėlinę.

- Traukuliai.

## 4.9 Perdozavimas

Terapinių Nespo dozių diapazonas yra labai platus. Net esant labai dideliam vaisto kiekiui kraujo serume, perdozavimo simptomų neatsirado.

Pasireiškus policitemijai, gydymą Nespo reikia trumpam sustabdyti (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima atlikti flebotomiją.

# 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antianeminis preparatas, ATC kodas – B03XA02.

Žmogaus eritropoetinas yra endogeninis glikoproteininis hormonas. Dėl specifinės sąveikos su eritropoetininiais receptoriais, esančiais ant kaulų čiulpų kamieninių eritrocitų ląstelių, yra svarbiausias eritropoezės reguliatorius. Eritropoetiną gamina ir jo kiekį reguliuoja daugiausiai inkstai, priklausomai nuo audinių aprūpinimo deguonimi pokyčių. Pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, organizme endogeninio eritropoetino gamyba sutrinka, todėl jiems svarbiausia anemijos priežastis yra eritropoetino stoka. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, anemijos priežastys yra kompleksinės. Tokiems pacientams anemijos pasireiškimą labai skatina eritropoetino stoka ir eritrocitų kamieninių ląstelių reakcijos į endogeninį eritropoetiną susilpnėjimas.

Darbepoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę tokiu pat būdu kaip ir endogeninis hormonas. Darbepoetino alfa struktūroje yra penkios prie N-prijungtos sacharidų grandinės, o endogeninio hormono ir rekombinantinių žmogaus eritropoetinų (r-HuEPO) sudėtyje jų yra tik trys. Papildomų cukraus likučių molekulinė sandara nesiskiria nuo tų, kurių yra endogeninio hormono sudėtyje. Kadangi darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl pusinės preparato eliminacijos trukmė yra ilgesnė negu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

r-HuEPO ir dėl to jo aktyvumas *in vivo* yra didesnis. Nepaisant minėtų molekulės sandaros skirtumų, darbepoetino alfa poveikis eritropoetinininiams receptoriams yra labai specifiškas.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 314 plaučių vėžiu sergančių pacientų, gydomų chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo ir platinos vaistinių preparatų, metu darbepoetinas alfa ženkliai sumažino transfuzijų poreikį ($p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų duomenys atskleidė, kad darbepoetino alfa veiksmingumas yra panašus , kai viena dozė injekuojama vieną kartą kas tris savaites, vieną kartą kas dvi savaites ar kas savaitę, nedidėjant bendros dozės poreikiui.

Vieną kartą per tris savaites vartojamo Nespo efektyvumas ir saugumas mažinant rudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų poreikį chemoterapija gydomiems pacientams buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 705 ne mieloidiniais navikais sergantys pacientai, kuriems buvo anemija, ir, kuriems buvo skiriami kartotiniai chemoterapijos ciklai. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje vartojo po 500 µg Nespo vieną kartą per tris savaites, arba į grupę, kurioje vartojo po 2,25 µg/kg vieną kartą per savaitę. Hemoglobino koncentracijai padidėjus daugiau kaip 1 g/dl per 14 dienų, abiejose grupėse dozė buvo mažinama 40%, lyginant su ankstesne doze (t.y. pirmą kartą dozė buvo mažinama iki 300 µg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, ir iki 1,35 µg/kg grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę). Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per tris savaites, 72% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Grupėje, kurioje pacientai preparato vartojo vieną kartą per savaitę, 75% pacientų reikėjo sumažinti dozę. Šio tyrimo duomenys rodo, kad 500 µg vieną kartą per tris savaites dozė yra panaši į vieną kartą per savaitę vartojamą dozę pagal pacientų, kuriems reikėjo bent vienos raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos nuo 5 savaitės iki gydymo periodo pabaigos, skaičių.

Planinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo 344 anemija sergantys pacientai, kuriems buvo limfoproliferacinis piktybinis navikas ir kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, metu darbepoetino alfa vartojusiems tiriamiesiems ženkliai sumažėjo transfuzijų poreikis, pagerėjo hemoglobino reakcija ($p < 0,001$) ir sumažėjo nuovargis, nustatytas pagal vėžio terapijos nuovargio funkcinio įvertinimo skalę (*Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue*).

Eritropoetinas yra augimo faktorius, kuris visų pirma stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti išreikšti įvairių navikų ląstelių paviršiuje.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkių didelių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2833 pacientai, metu. Keturi iš minėtų tyrimų buvo atlikti dvigubai aklu būdu placebo kontrolėje ir vienas buvo atliktas atviru būdu. Dviejuose tyrimuose dalyvavo chemoterapija gydomi pacientai. Dviejų tyrimų metu tikslinė hemoglobino koncentracija buvo > 13 g/dl, kitų trijų tyrimų metu - 12-14 g/dl. Atviru būdu atliekamo tyrimo metu bendro išgyvenamumo skirtumų tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydytų pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų nenustatyta. Kitų keturių placebu kontroliuojamų tyrimų metu bendro išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,25-2,47 kontrolinės grupės naudai. Šių tyrimų metu stebėtas nuoseklus, neaiškus, statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe, mirtingumas tų rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų pacientų, kuriems buvo anemija, susijusi su įvairiais dažnai pasitaikančiais vėžiais. Tyrimų metu gautų bendro išgyvenamumo rezultatų negalima patenkinamai paaiškinti trombozių ir susijusių komplikacijų dažnio skirtumais tarp rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomų tiriamųjų ir kontrolinės grupės pacientų.

Be to, buvo atlikta sisteminė 57 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 9000 vėžiu sergančių pacientų, peržiūra. Išgyvenamumo duomenų meta analizės metu nustatytas rizikos santykis buvo 1,08 kontrolinės grupės naudai (95% PI: 0,99; 1,18; 42 tyrimai ir 8167 pacientai).

Vaistinis preparatas neregistruotas

Rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gydomiems pacientams nustatytas santykinės tromboembolinių reiškinių rizikos padidėjimas (SR 1,67, 95% PI: 1,35; 2,06, 35 tyrimai ir 6769 pacientai). Yra nuoseklių duomenų rodančių, kad gydymas rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu gali būti reikšmingai žalingas vėžiu sergantiems pacientams. Kiek šie duomenys galėtų tikti vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma chemoterapija, gydymui rekombinantiniu eritropoetinu, kad hemoglobino koncentracija būtų mažesnė nei 13 g/dl, yra neaišku, nes tyrimuose, kurių duomenys buvo vertinti, dalyvavo nedaug tokių pacientų.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Darbepoetino alfa sudėtyje yra daugiau sacharidų, todėl preparato pavartojus, didesnė nei minimali eritropoezę stimuliuojanti koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, negu pavartojus ekvivalentišką molinę r-HuEPO dozę, vadinasi, norint sukelti tokią pačią biologinę reakciją darbepoetino alfa galima injekuoti rečiau.

***Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Darbepoetino alfa farmakokinetika buvo nustatinėta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių žmonių organizme. Preparato buvo švirkščiama į veną arba po oda. Į veną sušvirkšto darbepoetino alfa pusinės eliminacijos trukmė buvo 21 valanda (SD 7,5). Darbepoetino alfa klirensas yra 1,9 ml/val./kg (SD 0,56), o pasiskirstymo tūris ($V_{ss}$) yra apytikriai lygus plazmos tūriui (50 ml/kg). Po oda sušvirkšto preparato biologinis prieinamumas yra 37 %. Kai 0,6-2,1 μg/kg darbepoetino alfa švirkščiama į poodį kartą per mėnesį, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 73 val. (SD 24). Į poodį sušvirkšto alfa darbepoetino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis nei sušvirkšto į veną dėl absorbcijos iš poodžio kinetikos. Klinikinių tyrimų metu tiek vienu, tiek kitu būdu vartojamo preparato susikaupė mažai. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad inkstų klirensas yra labai mažas (ne daugiau kaip 2 % viso klirenso) ir nedaro įtakos pusinės eliminacijos trukmei kraujo serume.

Europoje atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 809 pacientai ir kuriais buvo nustatinėjama būtina hemoglobino kiekiui palaikyti Nespo dozė, duomenų analizė rodo, jog į veną arba po oda sušvirkštos vidutinės savaitinės dozės poveikis yra vienodas.

Vertinant darbepoetino alfa farmakokinetiką vaikams (nuo 3 iki 16 metų), sergantiems LIN, kuriems atliekama arba neatliekama hemodializė, nustatyti farmakokinetiniai parametrai po vienkartinės dozės į poodį ar į veną, mėginius imant iki 1 savaitės (168 valandų). Lyginant su LIN sergančių suaugusiųjų, kuriems mėginiai buvo imti tiek pat laiko, farmakokinetiniais duomenimis, nustatyta, kad darbepoetino alfa farmakokinetika LIN sergantiems vaikams ir suaugusiesiems yra panaši. Po injekcijos į veną nustatyta, kad plotas po kreive, kai laikas yra nuo 0 iki begalybės (AUC[0-∞]), vaikams ir suaugusiesiems skiriasi maždaug 25%, bet šis skirtumas yra mažesnis už tarp vaikų nustatytą skirtumą AUC(0-∞), kai rodiklio vertė skyrėsi du kartus. Vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į poodį, AUC(0-∞) yra panašus. Taip pat vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems LIN, po injekcijos į veną ar į poodį, pusinės eliminacijos periodas yra panašus.

***Vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija***

Suaugusių vėžiu sergančių pacientų, kuriems po oda buvo sušvirkšta 2,25 μg/kg kūno svorio darbepoetino alfa, kraujo plazmoje vidutinė didžiausia koncentracija, t. y. 10,6 ng/ml (SD 5,9), atsirado vidutiniškai per 91 valandą (SD 19,7). Šie parametrai atitinka linijinę dozės farmakokinetiką plačiame dozių diapazone (nuo 0,5 μg/kg iki 8 μg/kg kas savaitę ir nuo 3 μg/kg iki 9 μg/kg kas dvi savaites). 12 savaičių vartojant kartotines dozes (injekuojant kartą per savaitę ar kas dvi savaitės) farmakokinetikos parametrai nekito. Preparato kiekis kraujo serume tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija, buvo nedaug (< 2 kartus) didesnis, tačiau po kartotinių dozių vartojimo nenumatytai jo nesusikaupė. Farmakokinetikos tyrimas, atliktas pacientams, kuriems buvo chemoterapijos sukelta anemija ir kurie buvo gydomi 6,75 μg/kg darbepoetino alfa injekcijomis į poodį kas tris savaites kartu su chemoterapija, leido visapusiškai apibūdinti galutinį pusinės

Vaistinis preparatas neregistruotas

eliminacijos periodą. Šio tyrimo metu vidutinis (SN) galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 74 (SN 27) valandos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visų tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Nespo ženkliai padidino hemoglobino, eritrocitų ir retikulocitų kiekį bei hematokritą. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį preparato poveikį. Manoma, kad labai didelių dozių sukeliami nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo pernelyg stipraus farmakologinio poveikio (dėl padidėjusio kraujo klampumo sumažėja audinių perfuzija). Šunims pasireiškė mielofibrozė, blužnies hipertrofija, praplatėjo elektrokardiogramos QRS kompleksas, bet aritmijos arpoveikio QT intervalui neatsirado.

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio ar įtakos ne kraujo ląstelių proliferacijai Nespo nedarė. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu nė vienos rūšies audiniams tumorigeninio ar nenumatyto poveikio mitozei preparatas nesukėlė. Ar darbepoetinas alfa gali sukelti kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėta.

Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu klinikai reikšmingo žalingo poveikio vaikingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar jauniklių vystymuisi postnataliniu laikotarpiu preparatas nedarė. Per placentą jo prasiskverbė labai mažai. Vaisingumo pokyčių neatsirado.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vienbazis natrio fosfatas
Dvibazis natrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl kartu su kitais vaistiniais preparatais Nespo negalima nei maišyti, nei ta pačia sistema infuzuoti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).
Negalima užšaldyti.
Švirkštimo priemones laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gydant ambulatorijoje, Nespo galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 7 paras laikyti kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25ºC). Išėmus švirkštimo priemonę iš šaldytuvo, kai ji sušyla iki kambario temperatūros (ne daugiau kaip iki 25ºC), preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotėje yra viena arba keturios užpildytos švirkštimo priemonės, kuriose yra 500 µg (500 µg/ml) Nespo 1 ml injekcinio tirpalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Švirkštimo priemonės švirkštai pagaminti iš I klasės stiklo. Adatos yra 27 dydžio, nerūdijančio plieno. Užpildyos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausosios natūralios gumos (latekso junginio). Žr. 4.4 skyrių.

Ne visos pakuotės gali būti tiekiamos.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra pakuotės lapelis, kuriame yra visa vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija.

Nespo (SureClick) užpildyta švirkštimo priemone sušvirkščiama visa kiekvienos formos dozė.

Nespo yra sterilus preparatas, kuriame konservantų nėra. Viena švirkštimo priemone galima švirkšti tik vieną dozę. Kiekvieną švirkštimo priemonę galima naudoti tik vieną kartą. Užpildytoje švirkštimo priemonėje likusius vaisinio preparato likučius būtina sunaikinti.

Prieš injekciją Nespo tirpalą reikia atidžiai apžiūrėti, ar jame nėra pastebimų kietųjų dalelių. Galima švirkšti tik bespalvį, skaidrų ar šiek tiek opalinį tirpalą. Kratyti negalima. Prieš švirkštimą reikia palaukti, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Kad injekcijos vietoje neatsirastų diskomforto, kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir preparatą švirkšti lėtai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/056 1 pakuotėje
EU/1/01/184/068 4 pakuotėje

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2001 m. birželio mėn. 8 d.
Atnaujinimo data: 2006 m. gegužės mėn. 19 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**II PRIEDAS**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

**B. RINODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olandija (Nyderlandai)

## B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas, kurio išrašymas ribojamas (žr. I priedo "Preparato charakteristikų santrauka" 4.2 skyrių)

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtini.

- **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema

RTT turi užtikrinti, kad prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką ir tol, kol jis bus rinkoje, bus sukurta ir veiks farmakologinio budrumo sistema, aprašyta 3.0 versijoje, pateiktoje Paraiškos dėl Rinkodaros teisės 1.8.1 modulyje.

Rizikos valdymo planas

RTT įsipareigoja vykdyti tyrimus ir papildomą farmakologinio budrum veiklą, aprašytą Farmakologinio budrumo plane, kaip nurodyta Rizikos valdymo plano (RVP) 1.0 versijoje (2007 m. balandžio 20 d.), pateiktoje Paraiškos dėl rinkodaros teisės 1.8.2 modulyje ir kiekviename kitame vėliau CHMP patvirtintame RVP.

Vadovaujantis CHMP gairėmis dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų Rizikos valdymų sistemų, atnaujintą RVP reikia pateikti tuo pačiu metu kaip ir kitą Periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą (PASP).

Be to, atnaujintą RVP reikia pateikti:
- gavus naujos informacijos, kuri gali būti svarbi esamai saugumo specifikacijai, Farmakologinio budrumo planui ar rizikos mažinimo veiklai;
- per 60 dienų po svarbaus (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) darbo etapo užbaigimo;

Vaistinis preparatas neberegistruotas

- pareikalavus EMEA.

PASP

Specialieji PASP dėl preparato skyrimo vaikams kontroliuojančioms institucijoms bus pateikiami kas 6 mėnesius pirmaisiais 2 metais po to, kai bus patvirtintos išplėstos NESPO indikacijos vaikams, kurie serga LIL.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**III PRIEDAS**
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**A. ŽENKLINIMAS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 10 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 10 mikrogramų darbepoetino alfa (25 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/001 1 pakuotėje
EU/1/01/184/002 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 10 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,4 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,4 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 10 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 10 mikrogramų darbepoetino alfa (25 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/033

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 10 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,4 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 15 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,375 ml tirpalo, kuriame yra 15 mikrogramų darbepoetino alfa (40 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/003 1 pakuotėje
EU/1/01/184/004 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 15 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,375 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,375 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 15 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,375 ml tirpalo, kuriame yra 15 mikrogramų darbepoetino alfa (40 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/034

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 15 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,375 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 20 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 20 mikrogramų darbepoetino alfa (40 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/005 1 pakuotėje
EU/1/01/184/006 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 20 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,5 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,5 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 20 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 20 mikrogramų darbepoetino alfa (40 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/035

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 20 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,5 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 30 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 30 mikrogramų darbepoetino alfa (100 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/007 1 pakuotėje
EU/1/01/184/008 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 30 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,3 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,3 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 30 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 30 mikrogramų darbepoetino alfa (100 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/036

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 30 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,3 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 40 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 40 mikrogramų darbepoetino alfa (100 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/009 1 pakuotėje
EU/1/01/184/010 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 40 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,4 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,4 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 40 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 40 mikrogramų darbepoetino alfa (100 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/037

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 40 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,4 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 50 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 50 mikrogramų darbepoetino alfa (100 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/011 1 pakuotėje
EU/1/01/184/012 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 50 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,5 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,5 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 50 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 50 mikrogramų darbepoetino alfa (100 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/038

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 50 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,5 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 60 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 60 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/013 1 pakuotėje
EU/1/01/184/014 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 60 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,3 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,3 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 60 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 60 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/039

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 60 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,3 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 80 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 80 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/015 1 pakuotėje
EU/1/01/184/016 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 80 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,4 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,4 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 80 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,4 ml tirpalo, kuriame yra 80 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/040

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 80 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,4 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 100 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 100 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/017 1 pakuotėje
EU/1/01/184/018 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 100 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,5 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 100 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 100 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/041

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 100 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,5 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 130 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,65 ml tirpalo, kuriame yra 130 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/069 1 pakuotėje
EU/1/01/184/070 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 130 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,65 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,65 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 130 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,65 ml tirpalo, kuriame yra 130 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/071

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 130 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,65 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 150 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 150 mikrogramų darbepoetino alfa (500 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/019 1 pakuotėje
EU/1/01/184/020 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 150 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,3 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,3 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 150 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,3 ml tirpalo, kuriame yra 150 mikrogramų darbepoetino alfa (500 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/042

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 150 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,3 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 300 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,6 ml tirpalo, kuriame yra 300 mikrogramų darbepoetino alfa (500 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/021 1 pakuotėje
EU/1/01/184/022 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 300 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
0,6 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,6 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 300 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 0,6 ml tirpalo, kuriame yra 300 mikrogramų darbepoetino alfa (500 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/043

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 300 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,6 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 500 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 1 ml tirpalo, kuriame yra 500 mikrogramų darbepoetino alfa (500 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas
4 vienkartiniai užpildyti švirkštai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/031 1 pakuotėje
EU/1/01/184/032 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 500 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetinas alfa

## 2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot::

## 5. KITA

i.v./s.c.
1 ml

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 500 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename švirkšte yra 1 ml tirpalo, kuriame yra 500 mikrogramų darbepoetino alfa (500 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis užpildytas švirkštas

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/044

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO NE LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 500 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**BUTELIUKO DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 15 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 1 ml buteliuke yra 15 mikrogramų darbepoetino alfa.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis buteliukas
4 vienkartiniai buteliukai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/023 1 pakuotėje
EU/1/01/184/024 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 15 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**BUTELIUKO DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 25 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 1 ml buteliuke yra 25 mikrogramai darbepoetino alfa.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis buteliukas
4 vienkartiniai buteliukai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/025 1 pakuotėje
EU/1/01/184/026 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 25 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**BUTELIUKO DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 40 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 1 ml buteliuke yra 40 mikrogramų darbepoetino alfa.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis buteliukas
4 vienkartiniai buteliukai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/027 1 pakuotėje
EU/1/01/184/028 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 40 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**BUTELIUKO DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 60 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 1 ml buteliuke yra 60 mikrogramų darbepoetino alfa.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 vienkartinis buteliukas
4 vienkartiniai buteliukai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti į veną ar po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/029 1 pakuotėje
EU/1/01/184/030 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 60 µg injekcinis trirpalas
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 10 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,4 ml švirkštimo priemonėje yra 10 mikrogramų darbepoetino alfa (25 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/045 1 pakuotėje
EU/1/01/184/057 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 10 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,4 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 15 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,375 ml švirkštimo priemonėje yra 15 mikrogramų darbepoetino alfa (40 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/046 1 pakuotėje
EU/1/01/184/058 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 15 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,375 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 20 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,5 ml švirkštimo priemonėje yra 20 mikrogramų darbepoetino alfa (40 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/047 1 pakuotėje
EU/1/01/184/059 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 20 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 30 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,3 ml švirkštimo priemonėje yra 30 mikrogramų darbepoetino alfa (100 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/048 1 pakuotėje
EU/1/01/184/060 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 30 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,3 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 40 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,4 ml švirkštimo priemonėje yra 40 mikrogramų darbepoetino alfa (100 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/049 1 pakuotėje
EU/1/01/184/061 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 40 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,4 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 50 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,5 ml švirkštimo priemonėje yra 50 mikrogramų darbepoetino alfa.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/050 1 pakuotėje
EU/1/01/184/062 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nespo 50 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,5 ml

**6. KITA**

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 60 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,3 ml švirkštimo priemonėje yra 60 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/051 1 pakuotėje
EU/1/01/184/063 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 60 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,3 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 80 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,4 ml švirkštimo priemonėje yra 80 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/052 1 pakuotėje
EU/1/01/184/064 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 80 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,4 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 100 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,5 ml švirkštimo priemonėje yra 100 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/053 1 pakuotėje
EU/1/01/184/065 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 100 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 130 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,65 ml švirkštimo priemonėje yra 130 mikrogramų darbepoetino alfa (200 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/072 1 pakuotėje
EU/1/01/184/073 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 130 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,65 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 150 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,3 ml švirkštimo priemonėje yra 150 mikrogramų darbepoetino alfa (500 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/054 1 pakuotėje
EU/1/01/184/066 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 150 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,3 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 300 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 0,6 ml švirkštimo priemonėje yra 300 mikrogramų darbepoetino alfa (500 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/055 1 pakuotėje
EU/1/01/184/067 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 300 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,6 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nespo 500 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje
Darbepoetinas alfa

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje 1 ml švirkštimo priemonėje yra 500 mikrogramų darbepoetino alfa (500 mikrogramų/ml).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio divandenilio fosfatas, natrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

SureClick x1
1 vienkartinė užpildyta švirkštimo priemonė
Ši dėžutė, kurioje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė, - viena iš keturių, esančių pakuotėje
SureClick x4
4 vienkartinės užpildytos švirkštimo priemonės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkšti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/184/056 1 pakuotėje
EU/1/01/184/068 4 pakuotėje

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTOS ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĖS ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nespo 500 µg injekcinis tirpalas
Darbepoetin alfa
s.c

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

## 6. KITA

Dompé Biotec S.p.A.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**B. PAKUOTĖS LAPELIS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI**

**Nespo 10 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 15 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 20 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 30 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 40 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 50 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 60 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 80 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 100 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 130 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 150 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 300 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
**Nespo 500 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytais švirkštais**
Darbepoetinas alfa (Darbepoetin alfa)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.**

Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.

Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

**Lapelio turinys**

1. Kas yra Nespo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nespo
3. Kaip vartoti Nespo
4. Galimas šalutinius poveikis
5. Kaip laikyti Nespo
6. Kita informacija
7. Nespo švirkštimo užpildytu švirkštu instrukcija


## 1. KAS YRA NESPO IR KAM JIS VARTOJAMAS

Gydytojas skiria Nespo (antianeminį vaistą) mažakraujystei gydyti. Mažakraujystė – tai būklė, kai kraujyje yra per mažai eritrocitų. Galimi jos simptomai: nuovargis, silpnumas ir dusulys.

Nespo veikia tokiu pat būdu kaip natūralus hormonas eritropoetinas, kuris gaminamas inkstuose ir kuris skatina kaulų čiulpus gaminti daugiau eritrocitų. Veiklioji Nespo medžiaga yra darbepoetinas alfa, gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląsteles (*CHO-K1*).

**Jei sergate lėtiniu inkstų nepakankamumu**

Nespo gydoma suaugusių žmonių ir vaikų simptominė mažakraujystė, susijusi su lėtiniu inkstų nepakankamumu. Jeigu yra inkstų nepakankamumas, natūralaus hormono eritropoetino jie gamina nepakankamai, todėl dažnai gali prasidėti mažakraujystė.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Praeis šiek tiek laiko, kol organizmas pagamins daugiau eritrocitų, todėl geriau pasijusite maždaug po keturių gydymo savaičių. Įprastiniu būdu atliekama dializė Nespo gydomojo poveikio nesutrikdo.

**Jei vartojate chemoterapinių preparatų**

Nespo gydoma suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kurie gydomi chemoterapiniais preparatais, simptominė mažakraujystė.

Vienas iš svarbiausių chemoterapijos sukeliamo šalutinio poveikio yra trukdymas kaulų čiulpams gaminti pakankamai kraujo ląstelių. Iš pradžių atrodo, kad poveikis daromas tik leukocitams. Taip yra todėl, kad kraujyje eritrocitų išgyvenamumo trukmė yra daug ilgesnė.Chemoterapijos kurso pabaigoje, ypač tuo atveju, jei gydymas buvo stiprus, gali labai sumažėti eritrocitų kiekis ir dėl to pasireikšti mažakraujystė.

## 2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT NESPO

**Nespo vartoti NEGALIMA**

- jeigu Jums diagnozuota didelio kraujospūdžio liga, kuri nekontroliuojama kitais gydytojo skirtais vaistais;
- jeigu yra alergija Nespo (darbepoetinui alfa), r-HuEPO arba bet kuriai pagalbinei Nespo medžiagai.

**Specialių atsargumo priemonių reikia**

Pasakykite gydytojui, jeigu jus vargina ar vargino:

- didelio kraujspūdžio liga, kurį kontroliuojama gydytojo skirtais vaistais;
- pjautuvinė anemija;
- epilepsijos priepuoliai;
- traukuliai;
- kepenų liga;
- silpna reakcija į vaistus nuo mažakraujystės;
- alergija lateksui (užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra latekso darinių).

**Specialūs įspėjimai**

- Jeigu pasireiškė tokie simptomai, kaip neįprastas nuovargis ar energijos trūkumas, gali būti, kad Jums yra grynoji raudonųjų ląstelių aplazija (GRLA), kuri pastebėta kai kuriems pacientams. GRLA reiškia, kad organizmas nebegamina ar gamina mažiau raudonųjų kraujo ląstelių, todėl išsivysto sunki mažakraujystė. Jeigu pajuntate šiuos simptomus, kreipkitės į gydytoją, kuris nuspręs, kaip geriausia gydyti pasireiškusią mažakraujystę.
- Gydytojas turi stengtis Jūsų hemoglobino koncentraciją palaikyti tarp 10 g/dl ir 12 g/dl.
- Jeigu sergate lėtiniu inkstų nepakankamumu, padidėja sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų (širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų) rizika, jeigu hemoglobino koncentracija yra per didelė.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

- Jeigu sergate vėžiu, nepamirškite, kad Nespo gali veikti kaip kraujo ląstelių augimo faktorius ir tam tikromis aplinkybėmis daryti neigiamą įtaką Jūsų vėžiui. Priklausomai nuo Jūsų individualios situacijos, kraujo perpylimas gali būti tinkamesnis gydymo būdas. Prašome aptarti tai su savo gydytoju.

- Vaistu piktnaudžiaujantiems sveikiems žmonėms galimi gyvybei pavojingi širdies ar kraujagyslių sutrikimai.

**Kitų vaistų vartojimas**

Eritrocitų kiekio pokytis kraujyje gali daryti įtakos ciclosporino ir takrolimuso sukeliamam poveikiui. Jei vartojate kurį nors iš minėtų preparatų, pasakykite gydytojui.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui.

**Nespo vartojimas su maistu ir gėrimais**

Maistas ir gėrimai nedaro įtakos Nespo poveikiui.

**Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nespo poveikis nėščioms moterims netirtas. Gydytojui reikia pasakyti, jei:

- esate nėščia;

- manote, kad galite būti nėščia;

- planuojate pastoti.

Nežinoma, ar darbepoetinas alfa išskiriamas su motinos pienu. Jei vartojate Nespo, kūdikio maitinimą krūtimi būtina nutraukti.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nespo neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 3. KAIP VARTOTI NESPO

Atsižvelgęs į kraujo tyrimo duomenis, gydytojas nusprendė, kad Jus reikia gydyti Nespo, nes hemoglobino koncentracija yra 10 g/dl arba mažesnė. Gydytojas nurodys, kokią Nespo dozę ir, kaip dažnai, reikia vartoti, kad hemoglobino koncentracija būtų tarp 10 g/dl ir 12 g/dl. Tai priklausys nuo to, ar Jūs suaugęs, ar vaikas.

**Kaip sau įšvirkšti Nespo**

Galbūt gydytojas nuspręs, kad Nespo galite leistis Jus pats arba Jūsų globėjas. Gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas Jums parodys, kaip preparato užpildytu švirkštu švirkšti. Nebandykite jo švirkšti tol, kol Jūsų neapmokė. Patys sau į veną Nespo **niekada nešvirkškite**.

**Jei sergate lėtiniu inkstų nepakankamumu**

Nespo tirpalas leidžiamas kartą per savaitę arba kartą per dvi svaites, arba kartą per mėnesį, arba po oda (poodinė injekcija), arba į veną (intraveninė injekcija).

Mažakraujystei gydyti pradinė Nespo dozė kilogramui kūno svorio yra:

Vaistinis preparatas neberegistruotas

- 0,75 mikrogramai vienąkartą per dvi savaites arba
- 0,45 mikrogramai vieną kartą per savaitę.

Gydytojas reguliariai lieps atlikinėti kraujo tyrimus, kad galėtų sekti mažakraujystės eigą, ir galbūt kas 4 savaitės atitinkamai keis dozę.

Pašalinus mažakraujystę, gydytojas ir toliau reguliariai seks Jūsų kraują ir galbūt keis dozę, kad mažakraujystę būtų galima gydyti ilgai. Gydytojas praneš, jeigu keis dozę.

Be to, jis reguliariai, ypač gydymo pradžioje, Jums matuos kraujo spaudimą.

Kai kuriais atvejais gydytojas Jums gali rekomenduoti vartoti geležies papildų.

Gydytojas gali keisti preparato vartojimo būdą (po oda ar į veną). Pakeitus vartojimo būdą, reikia vartoti tokią pačią dozę, kokia buvo vartota ankstesniuoju būdu. Gydytojas lieps atlikinėti kraujo tyrimus, kad atsižvelgęs į jų rezultatus, galėtų nustatyti, ar mažakraujystė gyja tinkamai.

Jei gydytojas nusprendžia gydymą r-HuEPO (eritropoetinu, gaminamu genų inžinerijos metodu) keisti gydymu Nespo, bus sprendžiama, ar Nespo reikės vartoti vieną kartą per savaitę, ar vieną kartą per dvi savaites. Injekavimo būdas yra toks pats, kaip ir r-HuEPO atveju, bet gydytojas Jums pasakys, kiek ir kada vaisto vartoti, prireikus jis gali koreguoti dozę.

**Jei vartojate chemoterapinių preparatų**

Nespo tirpalas leidžiamas po oda kartą per savaitę arba kartą per tris savaites.

Pradinė dozė mažakraujystei gydyti yra
- 500 mikrogramų vieną kartą per tris savaites (6,75 mikrogramai Nespo vienam kilogramui kūno svorio) arba
- 2,25 mikrogramai Nespo kilogramui kūno svorio kartą per savaitę.

Gydytojas reguliariai lieps atlikinėti kraujo tyrimus, kad atsižvelgdamas į jų rezultatus, galėtų sekti mažakraujystės eigą ir galbūt atitinkamai patikslins dozę. Pabaigus chemoterapiją, Nespo Jūs būsite gydomi dar maždaug keturias savaites. Gydytojas tiksliai pasakys, kada jo vartojimą nutraukti.

Kai kuriais atvejais gydytojas Jums gali rekomenduoti vartoti geležies papildų.

**Pavartojus per didelę Nespo dozę**

Pavartojus didesnę Nespo dozę, negu reikia, sunkių sutrikimų neturėtų atsirasti. Vis dėlto tokiu atveju pasitarkite su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku. Jei pablogėja savijauta, nedelsiant susisiekite su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku.

**Pamiršus pavartoti Nespo**

Jei pamiršote suleisti vieną Nespo dozę, kreipkitės į gydytoją, kad jis pasakytų, kada reikia švirkšti kitą dozę.

## 4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Nespo, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuriems Nespo gydytiems pacientams pasireiškė žemiau išvardytas šalutinis poveikis:.

**Labai dažni (stebėti daugiau nei 10 asmenų iš 100)**

- Per didelis kraujospūdis (hipertenzija)
- Skysčių susilaikymas (periferinė edema)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Dažni (stebėti daugiau nei 1 asmeniui iš 10)**

- Kraujo krešuliai (trombozė)
- Skausmas aplink injekcijos vietą
- Bėrimas ir (arba) odos paraudimas

**Reti (stebėti daugiau nei 1 asmeniui iš 10 000)**

Sunkios alerginės reakcijos, kurių metu gali pasireikšti:
- Staigios, gyvybei pavojingos alerginės reakcijos (anafilaksija)
- Veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės tinimas, dėl ko gali būti sunku ryti ar kvėpuoti (angioedema)
- Dusulys (dispnėja)
- Odos išbėrimas
- Dilgėlinė

**Labai reti (stebėti mažiau nei 1 asmeniui iš 10 000)**

- Grynoji raudonųjų ląstelių aplazija (GRLA) – (mažakraujystė, neįprastas nuovargis, energijos trūkumas)

Nespo gydytiems pacientams registruotos konvulsijos (traukuliai).

Jei pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį,pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui.

## 5. KAIP LAIKYTI NESPO

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti 2°C - 8°C temperatūroje (šaldytuve). Negalima užšaldyti. Nevartokite Nespo, jeigu manote, kad jis buvo užšalęs.

Švirkštą išėmus iš šaldytuvo ir maždaug 30 minučių palaikius kambario temperatūroje, preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

Ant dėžutės ir etiketės po EXP: nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų likučių negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

**Nespo sudėtis**

Nespo tiekiamas užpildytais švirkštais, kurių kiekviename yra 10 mikrogramų, 15 mikrogramų, 20 mikrogramų, 30 mikrogramų, 40 mikrogramų, 50 mikrogramų, 60 mikrogramų, 80 mikrogramų, 100 mikrogramų, 130 mikrogramų, 150 mikrogramų, 300 mikrogramų arba 500 mikrogramų veikliosios medžiagos darbepoetino alfa.

Nespo sudėtyje yra natrio divandenilio fosfato, natrio vandenilio fosfato, natrio chlorido, polisorbato 80 ir injekcinio vandens.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Nespo ir išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Nespo yra skaidrus, bespalvis ar šiek tiek opalinis tirpalas. Drumsto ar su dalelėmis tirpalo negalima vartoti.

Vienoje dėžutėje yra 1 arba 4 užpildyti švirkštai (gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės). Švirkštai tiekiami lizdinėje pakuotėje (supakuoti po 1 ir po 4) arba be jos (supakuoti po 1).

**Rinkodaros teisės turėtojas**

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

**Gamintojas**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olandija (Nyderlandai)

**Kita informacija**

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas**

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

---

## 7. NESPO ŠVIRKŠTIMO UŽPILDYTU ŠVIRKŠTU INSTRUKCIJA

Šiame skyriuje aprašyta, kaip sau švirkšti Nespo. Svarbu, kad nebandytumėte to daryti tol, kol Jūsų neapmokė gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas. Jei nežinote, kaip vaisto leisti, arba jeigu kyla klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką patarimo.

**Kaip naudoti Nespo užpildytą švirkštą?**

Gydytojas paskyrė Nespo, kurį reikės švirkšti į poodį. Kokią dozę ir kaip dažnai švirkšti, nurodys gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas.

**Reikalingos priemonės**

Injekcijai atlikti Jums reikės:

- naujo Nespo užpildyto švirkšto;
- spiritu suvilgytų tamponų ar pan;

**Kaip pasiruošti į poodį švirkštis Nespo?**

1. Išimkite užpildytą švirkštą iš šaldytuvo. Jį kambario temperatūroje palaikykite maždaug 30 minučių. Dėl to injekcija bus malonesnė. Nešildykite Nespo kokiu nors kitu būdu (pvz.,

Vaistinis preparatas neberegistruotas

nešildykite mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje). Be to, nepalikite švirkšto tiesioginėje saulės šviesoje.

2. Nekratykite švirkšto.

3. Kol nesate pasiruošę injekcijai, **nenuimkite** apsauginio adatos dangtelio nuo švirkšto.

4. Patikrinkite, ar švirkšte yra tokia dozė, kokią gydytojas skyrė.

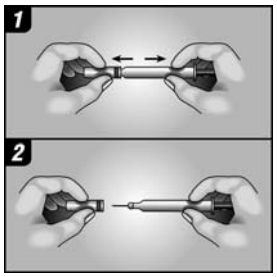
5. Patikrinkite tinkamumo datą, nurodytą ant švirkšto etiketės, po "Tinka iki". Jeigu paskutinė nurodyto mėnesio diena praėjo, preparato vartoti negalima.

6. Apžiūrėkite Nespo tirpalą. Jis turi būti skaidrus, bespalvis ar ar šiek tiek opalinis. Jei tirpalas drumstas arba jame yra kietųjų dalelių, vartoti draudžiama.

**7. Kruopščiai nusiplaukite rankas.**

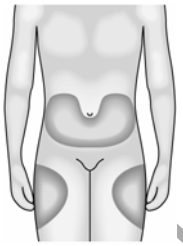
8. Viską, ko jums reikia, padėkite gerai apšviestoje, patogioje, švarioje, lengvai pasiekiamoje vietoje.

**Kaip paruošti Nespo užpildytą švirkštą injekcijai?**




1. Kad nesulankstytumėte adatos, švelniai numaukite apsauginį adatos dangtelį nesukdami jo taip, kaip parodyta 1-ajame ir 2-ajame paveikslėlyje.
2. Adatos nelieskite ir švirkšto stūmoklio nestumkite.
3. Užpildytame švirkšte galite pastebėti mažų oro burbuliukų. Prieš injekciją oro burbuliukų pašalinti prieš injekciją nebūtina. Tirpalo suleidimas kartu su jame esančiais oro burbuliukais yra nekenksmingas.
4. Švirkštas paruoštas naudoti.

**Į kurią vietą švirkštis vaistą?**



Tinkamiausios vietos injekcijai, kai švirkščiate sau, yra viršutinė šlaunų sritis ir pilvas. Jei injekciją atlieka kitas žmogus, vaisto galima švirkšti į išorinę žasto dalį.

Galima pakeisti injekcijos vietą, jei ji paraudusi ir skausminga.

**Kaip įsišvirkšti vaisto?**

1. Spiritu suvilgytu tamponu dezinfekuokite odą bei nykščiu ir smiliumi ją suimkite (nespausdami).

2. Įbeskite adatą į odą taip, kaip parodė jūsų slaugytoja ar gydytojas.

3. Šiek tiek patraukite stūmoklį, kad įsitikintumėt, ar nepradūrėte kraujagyslės. Jei švirkšte atsiranda kraujo, ištraukite adatą ir vėl įbeskite į kitą vietą.

4. Lėtai, tolygiai stumkite stūmoklį, visą laiką laikydami suimtą odą, kol švirkštas taps tuščias.

5. Ištraukite adatą ir paleiskite odą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

6. Pasirodžiusią kraujo dėmelę galite švelniai nuvalyti vata ar medvilniniu audinu. Netrinkite injekcijos vietos. Jeigu reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti pleistru.

7. Švirkštą galima naudoti tik vienai injekcijai. Švirkšte likusio Nespo tirpalo vartoti negalima.

**Įsidėmėkite:** Jei kiltų neaiškumų, nedvejodami kreipkitės į gydytoją ar slaugytoją pagalbos ir patarimo.

**Naudotų švirkštų naikinimas**

- Ant naudotų adatų apsauginių dangtelių nedėkite, nes netyčia galite įsidurti.
- Naudotus švirkštus laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nematomoje vietoje.
- Naudotus švirkštus reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.
- Kaip naikinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI**

**Nespo 15 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais**
**Nespo 25 mikrogramai injekcinis tirpalas buteliukais**
**Nespo 40 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais**
**Nespo 60 mikrogramų injekcinis tirpalas buteliukais**
Darbepoetinas alfa (Darbepoetin alfa)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.**

Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.

Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

**Lapelio turinys**

1. Kas yra Nespo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nespo
3. Kaip vartoti Nespo
4. Galimas šalutinius poveikis
5. Kaip laikyti Nespo
6. Kita informacija


## 1. KAS YRA NESPO IR KAM JIS VARTOJAMAS

Gydytojas skiria Nespo (antianeminį vaistą) mažakraujystei gydyti. Mažakraujystė – tai būklė, kai kraujyje yra per mažai eritrocitų. Galimi jos simptomai: nuovargis, silpnumas ir dusulys.

Nespo veikia tokiu pat būdu kaip natūralus hormonas eritropoetinas, kuris gaminamas inkstuose ir kuris skatina kaulų čiulpus gaminti daugiau eritrocitų. Veiklioji Nespo medžiaga yra darbepoetinas alfa, gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląsteles (*CHO-K1*).

**Jei sergate lėtiniu inkstų nepakankamumu**

Nespo gydoma suaugusių žmonių ir vaikų simptominė mažakraujystė, susijusi su lėtiniu inkstų nepakankamumu. Jeigu yra inkstų nepakankamumas, natūralaus hormono eritropoetino jie gamina nepakankamai, todėl dažnai gali prasidėti mažakraujystė.

Praeis šiek tiek laiko, kol organizmas pagamins daugiau eritrocitų, todėl geriau pasijusite maždaug po keturių gydymo savaičių. Įprastiniu būdu atliekama dializė Nespo gydomojo poveikio nesutrikdo.

**Jei vartojate chemoterapinių preparatų**

Nespo gydoma suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kurie gydomi chemoterapiniais preparatais, simptominė mažakraujystė.

Vienas iš svarbiausių chemoterapijos sukeliamo šalutinio poveikio yra trukdymas kaulų čiulpams gaminti pakankamai kraujo ląstelių. Iš pradžių atrodo, kad poveikis daromas tik leukocitams. Taip yra todėl, kad kraujyje eritrocitų išgyvenamumo trukmė yra daug ilgesnė.Chemoterapijos kurso pabaigoje,

Vaistinis preparatas neberegistruotas

ypač tuo atveju, jei gydymas buvo stiprus, gali labai sumažėti eritrocitų kiekis ir dėl to pasireikšti mažakraujystė.

## 2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT NESPO

**Nespo vartoti NEGALIMA**

- jeigu Jums diagnozuota didelio kraujospūdžio liga, kuri nekontroliuojama kitais gydytojo skirtais vaistais;
- jeigu yra alergija Nespo (darbepoetinui alfa), r-HuEPO arba bet kuriai pagalbinei Nespo medžiagai.

**Specialių atsargumo priemonių reikia**

Pasakykite gydytojui, jeigu jus vargina ar vargino:

- didelio kraujspūdžio liga, kurį kontroliuojama gydytojo skirtais vaistais;
- pjautuvinė anemija;
- epilepsijos priepuoliai;
- traukuliai;
- kepenų ligos;
- silpna reakcija į vaistus nuo mažakraujystės ar
- alergija lateksui (užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra latekso darinių).

**Specialūs įspėjimai**

- Jeigu pasireiškė tokie simptomai, kaip neįprastas nuovargis ar energijos trūkumas, gali būti, kad Jums yra grynoji raudonųjų ląstelių aplazija (GRLA), kuri pastebėta kai kuriems pacientams. GRLA reiškia, kad organizmas nebegamina ar gamina mažiau raudonųjų kraujo ląstelių, todėl išsivysto sunki mažakraujystė. Jeigu pajuntate šiuos simptomus, kreipkitės į gydytoją, kuris nuspręs, kaip geriausia gydyti pasireiškusią mažakraujystę.
- Gydytojas turi stengtis Jūsų hemoglobino koncentraciją palaikyti tarp 10 g/dl ir 12 g/dl.
- Jeigu sergate lėtiniu inkstų nepakankamumu, padidėja sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų (širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų) rizika, jeigu hemoglobino koncentracija yra per didelė.
- Jeigu sergate vėžiu, nepamirškite, kad Nespo gali veikti kaip kraujo ląstelių augimo faktorius ir tam tikromis aplinkybėmis daryti neigiamą įtaką Jūsų vėžiui. Priklausomai nuo Jūsų individualios situacijos, kraujo perpylimas gali būti tinkamesnis gydymo būdas. Prašome aptarti tai su savo gydytoju.
- Vaistu piktnaudžiaujantiems sveikiems žmonėms galimi gyvybei pavojingi širdies ar kraujagyslių sutrikimai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Kitų vaistų vartojimas**

Eritrocitų kiekio pokytis kraujyje gali daryti įtakos ciclosporino ir takrolimuso sukeliamam poveikiui. Jei vartojate kurį nors iš minėtų preparatų, pasakykite gydytojui.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui.

**Nespo vartojimas su maistu ir gėrimais**

Maistas ir gėrimai nedaro įtakos Nespo poveikiui.

**Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nespo poveikis nėščioms moterims netirtas. Gydytojui reikia pasakyti, jei:

- esate nėščia;
- manote, kad galite būti nėščia;
- planuojate pastoti.

Nežinoma, ar darbepoetinas alfa išskiriamas su motinos pienu. Jei vartojate Nespo, kūdikio maitinimą krūtimi būtina nutraukti.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nespo neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 3. KAIP VARTOTI NESPO

Atsižvelgęs į kraujo tyrimo duomenis, gydytojas nusprendė, kad Jus reikia gydyti Nespo, nes hemoglobino koncentracija yra 10 g/dl arba mažesnė. Gydytojas nurodys, kokią Nespo dozę ir, kaip dažnai, reikia vartoti, kad hemoglobino koncentracija būtų tarp 10 g/dl ir 12 g/dl. Tai priklausys nuo to, ar Jūs suaugęs, ar vaikas.

**Jei sergate lėtiniu inkstų nepakankamumu**

Nespo tirpalas leidžiamas kartą per savaitę arba kartą per dvi svaites, arba kartą per mėnesį, arba po oda (poodinė injekcija), arba į veną (intraveninė injekcija).

Mažakraujystei gydyti pradinė Nespo dozė kilogramui kūno svorio yra:
- 0,75 mikrogramai vienąkartą per dvi savaites arba
- 0,45 mikrogramai vieną kartą per savaitę.

Gydytojas reguliariai lieps atlikinėti kraujo tyrimus, kad galėtų sekti mažakraujystės eigą, ir galbūt kas 4 savaitės atitinkamai keis dozę.

Pašalinus mažakraujystę, gydytojas ir toliau reguliariai seks Jūsų kraują ir galbūt keis dozę, kad mažakraujystę būtų galima gydyti ilgai. Gydytojas praneš, jeigu keis dozę.

Be to, jis reguliariai, ypač gydymo pradžioje, Jums matuos kraujo spaudimą.

Kai kuriais atvejais gydytojas Jums gali rekomenduoti vartoti geležies papildų.

Gydytojas gali keisti preparato vartojimo būdą (po oda ar į veną). Pakeitus vartojimo būdą, reikia vartoti tokią pačią dozę, kokia buvo vartota ankstesniuoju būdu. Gydytojas lieps atlikinėti kraujo tyrimus, kad atsižvelgęs į jų rezultatus, galėtų nustatyti, ar mažakraujystė gyja tinkamai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Jei gydytojas nusprendžia gydymą r-HuEPO (eritropoetinu, gaminamu genų inžinerijos metodu) keisti gydymu Nespo, bus sprendžiama, ar Nespo reikės vartoti vieną kartą per savaitę, ar vieną kartą per dvi savaites. Injekavimo būdas yra toks pats, kaip ir r-HuEPO atveju, bet gydytojas Jums pasakys, kiek ir kada vaisto vartoti, prireikus jis gali koreguoti dozę.

**Jei vartojate chemoterapinių preparatų**

Nespo tirpalas leidžiamas po oda kartą per savaitę arba kartą per tris savaites.

Pradinė dozė mažakraujystei gydyti yra
- 500 mikrogramų vieną kartą per tris savaites (6,75 mikrogramai Nespo vienam kilogramui kūno svorio) arba
- 2,25 mikrogramai Nespo kilogramui kūno svorio kartą per savaitę.

Gydytojas reguliariai lieps atlikinėti kraujo tyrimus, kad atsižvelgdamas į jų rezultatus, galėtų sekti mažakraujystės eigą ir galbūt atitinkamai patikslins dozę. Pabaigus chemoterapiją, Nespo Jūs būsite gydomi dar maždaug keturias savaites. Gydytojas tiksliai pasakys, kada jo vartojimą nutraukti.

Kai kuriais atvejais gydytojas Jums gali rekomenduoti vartoti geležies papildų.

**Pavartojus per didelę Nespo dozę**

Pavartojus didesnę Nespo dozę, negu reikia, sunkių sutrikimų neturėtų atsirasti. Vis dėlto tokiu atveju pasitarkite su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku. Jei pablogėja savijauta, nedelsiant susisiekite su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku.

**Pamiršus pavartoti Nespo**

Jei pamiršote suleisti vieną Nespo dozę, kreipkitės į gydytoją, kad jis pasakytų, kada reikia švirkšti kitą dozę.

## 4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Nespo, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuriems Nespo gydytiems pacientams pasireiškė žemiau išvardytas šalutinis poveikis.

**Labai dažni (stebėti daugiau nei 10 asmenų iš 100)**

- Per didelis kraujospūdis (hipertenzija)
- Skysčių susilaikymas (periferinė edema)

**Dažni (stebėti daugiau nei 1 asmeniui iš 10)**

- Kraujo krešuliai (trombozė)
- Skausmas aplink injekcijos vietą
- Bėrimas ir (arba) odos paraudimas

**Reti (stebėti daugiau nei 1 asmeniui iš 10 000)**

Sunkios alerginės reakcijos, kurių metu gali pasireikšti:
- Staigios, gyvybei pavojingos alerginės reakcijos (anafilaksija)
- Veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės tinimas, dėl ko gali būti sunku ryti ar kvėpuoti (angioedema)
- Dusulys (dispnėja)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

- Odos išbėrimas
- Dilgėlinė

**Labai reti (stebėti mažiau nei 1 asmeniui iš 10 000)**

- Grynoji raudonųjų ląstelių aplazija (GRLA) – (mažakraujystė, neįprastas nuovargis, energijos trūkumas)

Nespo gydytiems pacientams registruotos konvulsijos (traukuliai).

Jei pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį,pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui.

## 5. KAIP LAIKYTI NESPO

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti 2°C - 8°C temperatūroje (šaldytuve). Negalima užšaldyti. Nevartokite Nespo, jei manote, kad jis buvo užšalęs.

Buteliuką išėmus iš šaldytuvo ir maždaug 30 minučių palaikius kambario, preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

Ant dėžutės ir etiketės po EXP: nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

**Nespo sudėtis**

Nespo tiekiamas buteliukais, kuriuose yra 15 mikrogramų, 25 mikrogramai, 40 mikrogramų ar 60 mikrogramų veikliosios medžiagos darbepoetino alfa.

Nespo sudėtyje yra ir natrio divandenilio fosfato, natrio vandenilio fosfato, natrio chlorido, polisorbato 80 ir injekcinio vandens.

**Nespo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Nespo yra skaidrus, bespalvis ar šiek tiek opalinis tirpalas. Drumsto ar su dalelėmis tirpalo negalima vartoti.

Vienoje dėžutėje yra 1 arba 4 Nespo buteliukai (gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės).

**Rinkodaros teisės turėtojas**

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

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Gamintojas**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olandija (Nyderlandai)

**Kita informacija**

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas**

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

---

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI**

**Nespo 10 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 15 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 20 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 30 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 40 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 50 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 60 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 80 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 100 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 130 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 150 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 300 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
**Nespo 500 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytomis švirkštimo priemonėmis (SureClick)**
Darbepoetinas alfa (Darbepoetin alfa)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.**

Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.

Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

**Lapelio turinys**

1. Kas yra Nespo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nespo
3. Kaip vartoti Nespo
4. Galimas šalutinius poveikis
5. Kaip laikyti Nespo
6. Kita informacija
7. Nespo švirkštimo užpildyta švirkštimo priemone (SureClick) instrukcija


## 1. KAS YRA NESPO IR KAM JIS VARTOJAMAS

Gydytojas skiria Nespo (antianeminį vaistą) mažakraujystei gydyti. Mažakraujystė – tai būklė, kai kraujyje yra per mažai eritrocitų. Galimi jos simptomai: nuovargis, silpnumas ir dusulys.

Nespo veikia tokiu pat būdu kaip natūralus hormonas eritropoetinas, kuris gaminamas inkstuose ir kuris skatina kaulų čiulpus gaminti daugiau eritrocitų. Veiklioji Nespo medžiaga yra darbepoetinas alfa, gaminamas genų inžinerijos metodu, naudojant kininio žiurkėno kiaušidžių ląsteles (*CHO-K1*).

**Jei sergate lėtiniu inkstų nepakankamumu**

Nespo gydoma suaugusių žmonių ir vaikų simptominė mažakraujystė, susijusi su lėtiniu inkstų nepakankamumu. Jeigu yra inkstų nepakankamumas, natūralaus hormono eritropoetino jie gamina nepakankamai, todėl dažnai gali prasidėti mažakraujystė.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Praeis šiek tiek laiko, kol organizmas pagamins daugiau eritrocitų, todėl geriau pasijusite maždaug po keturių gydymo savaičių. Įprastiniu būdu atliekama dializė Nespo gydomojo poveikio nesutrikdo.

**Jei vartojate chemoterapinių preparatų**

Nespo gydoma suaugusių žmonių, kuriems yra ne mieloidinio audinio piktybinis navikas ir kurie gydomi chemoterapiniais preparatais, simptominė mažakraujystė.

Vienas iš svarbiausių chemoterapijos sukeliamo šalutinio poveikio yra trukdymas kaulų čiulpams gaminti pakankamai kraujo ląstelių. Iš pradžių atrodo, kad poveikis daromas tik leukocitams. Taip yra todėl, kad kraujyje eritrocitų išgyvenamumo trukmė yra daug ilgesnė.Chemoterapijos kurso pabaigoje, ypač tuo atveju, jei gydymas buvo stiprus, gali labai sumažėti eritrocitų kiekis ir dėl to pasireikšti mažakraujystė.

## 2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT NESPO

**Nespo vartoti NEGALIMA**

- jeigu Jums diagnozuota didelio kraujospūdžio liga, kuri nekontroliuojama kitais gydytojo skirtais vaistais;
- jeigu yra alergija Nespo (darbepoetinui alfa), r-HuEPO arba bet kuriai pagalbinei Nespo medžiagai.

**Specialių atsargumo priemonių reikia**

Pasakykite gydytojui, jeigu jus vargina ar vargino:

- didelio kraujspūdžio liga, kurį kontroliuojama gydytojo skirtais vaistais;
- pjautuvinė anemija;
- epilepsijos priepuoliai;
- traukuliai;
- kepenų ligos;
- silpna reakcija į vaistus nuo mažakraujystės ar
- alergija lateksui (užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra latekso darinių).

**Specialūs įspėjimai**

- Jeigu pasireiškė tokie simptomai, kaip neįprastas nuovargis ar energijos trūkumas, gali būti, kad Jums yra grynoji raudonųjų ląstelių aplazija (GRLA), kuri pastebėta kai kuriems pacientams. GRLA reiškia, kad organizmas nebegamina ar gamina mažiau raudonųjų kraujo ląstelių, todėl išsivysto sunki mažakraujystė. Jeigu pajuntate šiuos simptomus, kreipkitės į gydytoją, kuris nuspręs, kaip geriausia gydyti pasireiškusią mažakraujystę.
- Gydytojas turi stengtis Jūsų hemoglobino koncentraciją palaikyti tarp 10 g/dl ir 12 g/dl.
- Jeigu sergate lėtiniu inkstų nepakankamumu, padidėja sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų (širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų) rizika, jeigu hemoglobino koncentracija yra per didelė.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

- Jeigu sergate vėžiu, nepamirškite, kad Nespo gali veikti kaip kraujo ląstelių augimo faktorius ir tam tikromis aplinkybėmis daryti neigiamą įtaką Jūsų vėžiui. Priklausomai nuo Jūsų individualios situacijos, kraujo perpylimas gali būti tinkamesnis gydymo būdas. Prašome aptarti tai su savo gydytoju.

- Vaistu piktnaudžiaujantiems sveikiems žmonėms galimi gyvybei pavojingi širdies ar kraujagyslių sutrikimai.

**Kitų vaistų vartojimas**

Eritrocitų kiekio pokytis kraujyje gali daryti įtakos ciclosporino ir takrolimuso sukeliamam poveikiui. Jei vartojate kurį nors iš minėtų preparatų, pasakykite gydytojui.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui.

**Nespo vartojimas su maistu ir gėrimais**

Maistas ir gėrimai nedaro įtakos Nespo poveikiui.

**Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nespo poveikis nėščioms moterims netirtas. Gydytojui reikia pasakyti, jei:

- esate nėščia;

- manote, kad galite būti nėščia;

- planuojate pastoti.

Nežinoma, ar darbepoetinas alfa išskiriamas su motinos pienu. Jei vartojate Nespo, kūdikio maitinimą krūtimi būtina nutraukti.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nespo neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 3. KAIP VARTOTI NESPO UŽPILDYTĄ ŠVIRKŠTIMO PRIEMONĘ (SURECLICK)

Atsižvelgęs į kraujo tyrimo duomenis, gydytojas nusprendė, kad Jus reikia gydyti Nespo, nes hemoglobino koncentracija yra 10 g/dl arba mažesnė. Vaistas bus švirkščiamas po oda (poodinė injekcija), todėl galima naudoti Nespo užpildytą švirkštimo priemonę. Gydytojas nurodys, kokią Nespo dozę ir, kaip dažnai, reikia vartoti, kad hemoglobino koncentracija būtų tarp 10 g/dl ir 12 g/dl. Tai priklausys nuo to, ar Jūs suaugęs, ar vaikas.

**Kaip sau įšvirkšti Nespo**

Gydytojas nusprendė, kad Nespo užpildyta švirkštimo priemonė yra geriausias būdas, kuriuo Jūs pats, slaugytoja ar Jumis besirūpinantis asmuo sušvirkš Nespo. Gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas Jums parodys, kaip preparato įsišvirkšti užpildyta švirkštimo priemone. Nebandykite jo švirkštis tol, kol Jūsų neapmokė. **Niekada patys sau nešvirkškite Nespo į veną. Užpildyta švirkštimo priemonė yra skirta tik injekcijoms po oda.**

Instrukcijos, kaip naudoti užpildytą švirkštimo priemonę, pateiktos šio informacinio lapelio pabaigoje.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Jei sergate lėtiniu inkstų nepakankamumu**

Nespo tirpalas leidžiamas kartą per savaitę arba kartą per dvi svaites, arba kartą per mėnesį, arba po oda (poodinė injekcija), arba veną (intraveninė injekcija).

Mažakraujystei gydyti pradinė Nespo dozė kilogramui kūno svorio yra:
- 0,75 mikrogramai vienąkartą per dvi savaites arba
- 0,45 mikrogramai vieną kartą per savaitę.

Gydytojas reguliariai lieps atlikinėti kraujo tyrimus, kad galėtų sekti mažakraujystės eigą, ir galbūt kas 4 savaitės atitinkamai keis dozę.

Pašalinus mažakraujystę, gydytojas ir toliau reguliariai seks Jūsų kraują ir galbūt keis dozę, kad mažakraujystę būtų galima gydyti ilgai. Gydytojas praneš, jeigu keis dozę.

Be to, jis reguliariai, ypač gydymo pradžioje, Jums matuos kraujo spaudimą.

Kai kuriais atvejais gydytojas Jums gali rekomenduoti vartoti geležies papildų.

Gydytojas gali keisti preparato vartojimo būdą (po oda ar į veną). Pakeitus vartojimo būdą, reikia vartoti tokią pačią dozę, kokia buvo vartota ankstesniuoju būdu. Gydytojas lieps atlikinėti kraujo tyrimus, kad atsižvelgęs į jų rezultatus, galėtų nustatyti, ar mažakraujystė gyja tinkamai.

Jei gydytojas nusprendžia gydymą r-HuEPO (eritropoetinu, gaminamu genų inžinerijos metodu) keisti gydymu Nespo, bus sprendžiama, ar Nespo reikės vartoti vieną kartą per savaitę, ar vieną kartą per dvi savaites. Injekavimo būdas yra toks pats, kaip ir r-HuEPO atveju, bet gydytojas Jums pasakys, kiek ir kada vaisto vartoti, prireikus jis gali koreguoti dozę.

**Jei vartojate chemoterapinių preparatų**

Nespo tirpalas leidžiamas po oda kartą per savaitę arba kartą per tris savaites.

Pradinė dozė mažakraujystei gydyti yra
- 500 mikrogramų vieną kartą per tris savaites (6,75 mikrogramai Nespo vienam kilogramui kūno svorio) arba
- 2,25 mikrogramai Nespo kilogramui kūno svorio kartą per savaitę.

Gydytojas reguliariai lieps atlikinėti kraujo tyrimus, kad atsižvelgdamas į jų rezultatus, galėtų sekti mažakraujystės eigą ir galbūt atitinkamai patikslins dozę. Pabaigus chemoterapiją, Nespo Jūs būsite gydomi dar maždaug keturias savaites. Gydytojas tiksliai pasakys, kada jo vartojimą nutraukti.

Kai kuriais atvejais gydytojas Jums gali rekomenduoti vartoti geležies papildų.

**Pavartojus per didelę Nespo dozę**

Pavartojus didesnę Nespo dozę, negu reikia, sunkių sutrikimų neturėtų atsirasti. Vis dėlto tokiu atveju pasitarkite su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku. Jei pablogėja savijauta, nedelsiant susisiekite su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku.

**Pamiršus pavartoti Nespo**

Jei pamiršote suleisti vieną Nespo dozę, kreipkitės į gydytoją, kad jis pasakytų, kada reikia švirkšti kitą dozę.

## 4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Nespo, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Kai kuriems Nespo gydytiems pacientams pasireiškė žemiau išvardytas šalutinis poveikis.

**Labai dažni (stebėti daugiau nei 10 asmenų iš 100)**

- Per didelis kraujospūdis (hipertenzija)
- Skysčių susilaikymas (periferinė edema)

**Dažni (stebėti daugiau nei 1 asmeniui iš 10)**

- Kraujo krešuliai (trombozė)
- Skausmas aplink injekcijos vietą
- Bėrimas ir (arba) odos paraudimas

**Reti (stebėti daugiau nei 1 asmeniui iš 10 000)**

Sunkios alerginės reakcijos, kurių metu gali pasireikšti:
- Staigios, gyvybei pavojingos alerginės reakcijos (anafilaksija)
- Veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės tinimas, dėl ko gali būti sunku ryti ar kvėpuoti (angioedema)
- Dusulys (dispnėja)
- Odos išbėrimas
- Dilgėlinė

**Labai reti (stebėti mažiau nei 1 asmeniui iš 10 000)**

- Grynoji raudonųjų ląstelių aplazija (GRLA) – (mažakraujystė, neįprastas nuovargis, energijos trūkumas)

Nespo gydytiems pacientams registruotos konvulsijos (traukuliai).

Jei pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį,pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui.

## 5. KAIP LAIKYTI NESPO

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti 2°C - 8°C temperatūroje (šaldytuve). Negalima užšaldyti. Nevartokite Nespo, jei manote, kad jis buvo užšalęs.

Švirkštimo priemonę išėmus iš šaldytuvo ir maždaug 30 minučių palaikius kambario temperatūroje, preparatą reikia arba suvartoti per 7 paras, arba sunaikinti.

Ant dėžutėsir etiketės po EXP: nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

**Nespo sudėtis**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Nespo (SureClick) tiekiamas užpildytomis švirkštimo priemonėmis, kurių kiekvienoje yra 10 mikrogramų, 15 mikrogramų, 20 mikrogramų, 30 mikrogramų, 40 mikrogramų, 50 mikrogramų, 60 mikrogramų, 80 mikrogramų, 100 mikrogramų, 130 mikrogramų, 150 mikrogramų, 300 mikrogramų arba 500 mikrogramų veikliosios medžiagos darbepoetino alfa.

Nespo sudėtyje yra natrio divandenilio fosfato, natrio vandenilio fosfato, natrio chlorido, polisorbato 80 ir injekcinio vandens.

**Nespo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Nespo yra skaidrus, bespalvis ar šiek tiek opalinis tirpalas. Drumsto ar su dalelėmis tirpalo negalima vartoti.

Nespo (SureClick) išleidžiamas pakuotėmis po 1 ar 4 užpildytas švirkštimo priemones (gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės).

**Rinkodaros teisės turėtojas**

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

**Gamintojas**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olandija (Nyderlandai)

**Kita informacija**

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas**

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMEA) interneto svetainėje: http://www.emea.europa.eu/

---

## 7. NESPO ŠVIRKŠTIMO UŽPILDYTA ŠVIRKŠTIMO PRIEMONE (SURECLICK) INSTRUKCIJA

Šiame skyriuje aprašyta, kaip sau švirkšti Nespo užpildytomis švirkštimo priemonėmis. Svarbu, kad nebandytumėte to daryti tol, kol Jūsų neapmokė gydytojas, medicinos sesuo ar vaistininkas. Jei nežinote, kaip vaisto leisti, arba jeigu kyla klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką patarimo.

**Kaip naudoti Nespo užpildytą švirkštimo priemonę (SureClick)?**

Gydytojas paskyrė Nespo užpildytomis švirkštimo priemonėmis, kurį reikės švirkšti į poodį. Kokią dozę ir kaip dažnai švirkšti, nurodys gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas. Vieną užpildytą švirkštimo priemonę naudoti vienai injekcijai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Reikalingos priemonės**

Injekcijai atlikti Jums reikės:

- Naujos Nespo užpildytos švirkštimo priemonės ir
- spiritu suvilgytų tamponų ar pan.

**Kaip pasiruošti sau į poodį švirkštis Nespo?**

1. Išimkite užpildytą švirkštimo priemonę iš šaldytuvo. Ją kambario temperatūroje palaikykite maždaug 30 minučių, kad injekcija būtų malonesnė. Nešildykite Nespo kokiu nors kitu būdu (pvz., nešildykite mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje). Be to, nepalikite užpildytos švirkštimo priemonės tiesioginėje saulės šviesoje.

2. Nekratykite užpildytos švirkštimo priemonės.

3. Kol nesate pasiruošę injekcijai, **nenuimkite** pilko adatos dangtelio nuo užpildytos švirkštimo priemonės..

4. Patikrinkite, ar švirkšte yra tokia dozė, kokią gydytojas skyrė.

5. Patikrinkite tinkamumo datą, nurodytą ant užpildytos švirkštimo priemonės etiketės, už žodžiupo “Tinka iki”. Jeigu paskutinė nurodyto mėnesio diena praėjo, preparato vartoti negalima.

6. Pro užpildytos švirkštimo sistemos apžiūros langą apžiūrėkite Nespo tirpalą. Jis turi būti skaidrus, bespalvis ar šiek tiek opalinis. Jei tirpalas drumstas arba jame yra kietųjų dalelių, vartoti draudžiamaJis turi būti skaidrus ar neryškios perlų spalvos. Jei vaistas nepermatomas arba jame yra kietųjų dalelių, vartoti draudžiama.

7. **<u>Kruopščiai nusiplaukite rankas</u>**.

8. Viska, ko jums reikia, padėkite gerai apšviestoje, patogioje, švarioje, lengvai pasiekiamoje vietoje.

Vaistinis preparatas neregistruotas

## 7a. INJEKCIJOS VIETOS PARINKIMAS IR PARUOŠIMAS

1. Parinkite injekcijos vietą

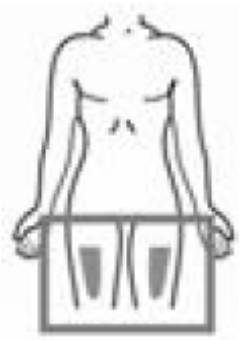
Injekcijos vieta turi būtų tvirta, kad švirkštimo priemonė veiktų gerai.

Geriausia injekcijos vieta, naudojant Nespo užpildytą švirkštimo priemonę, yra priekinė šlaunies pusė.

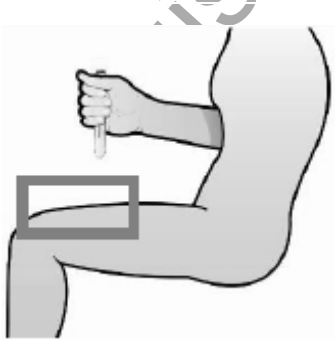
Keiskite injekcijos vietą:
Injekcijos vietą galima keisti tam, kad jos neskaudėtų.

Nešvirkškite preparato ten, kur oda jautri, paraudusi, sukietėjusi, ar yra mėlynių. Venkite tų vietų, kur yra randų ar tempimo žymių.

2a. Geriausia vieta injekcijai

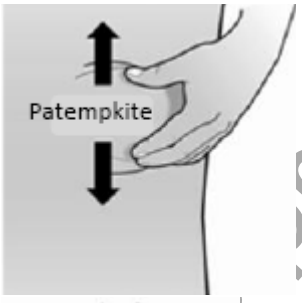


**Priekinė šlaunies pusė** yra geriausia vieta injekcijai.



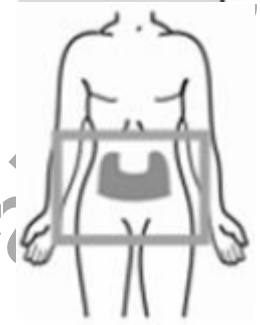
2b. Kitos injekcijai tinkamos vietos

Kai vaisto švikščiama į kitas vietas, labai svarbu pakankamai įtempti dūrio vietą, kad injekcija būtų sėkminga.



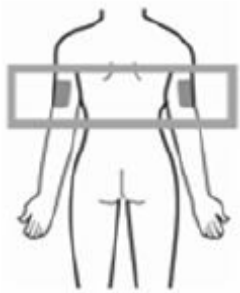

**Kaip įtempti injekcijos vietą**

Įsitikinkite, kad odos plotas po užpildyta švirkštimo priemone ir apie ją yra pakankamai kietas ir standus, kad būtų tvirta atrama apsauginiam dangteliui pilnai pakelti ir švirkštimo priemonei „atrakinti“



Galima švirkšti į **pilvą**, išskyrus 2 colių/5 cm plotą apie bambą. Švirkščiant į pilvą rekomenduojama atsigulti ant nugaros ir įtempti injekcijos vietą, kad susidarytų kietas ir standus paviršius.

Vaistinis preparatas neregistruotas



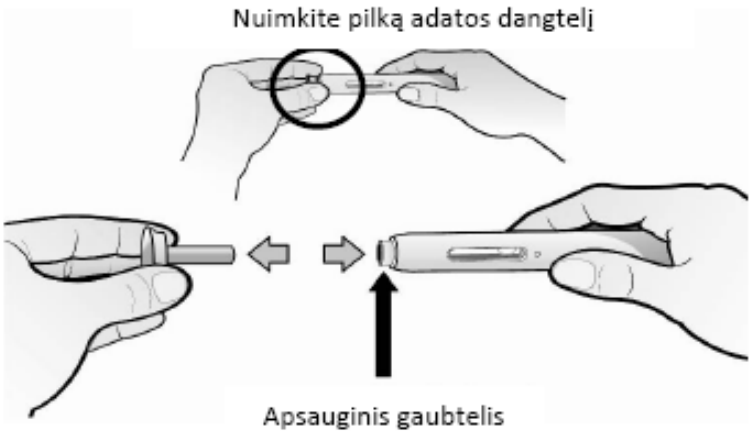
Jeigu injekciją atlieka kas nors kitas, preparatą taip pat galima švirkšti **į išorinę žasto sritį**. Švirkščiant vaisto į žastą rekomenduojama įtempti injekcijos vietą, kad susidarytų kietas ir standus paviršius.

3. Injekcijos vietos paruošimas

Tam, kad paruoštumėte odos plotą Nespo injekcijai, dezinfekuokite ją spiritu suvilgytu tamponu. **Iki injekcijos daugiau nelieskite šio odos ploto.**

## 7b. KAIP ŠVIRKŠTI NESPO UŽPILDYTA ŠVIRKŠTIMO PRIEMONE

1. Nuimkite pilką adatos dangtelį.

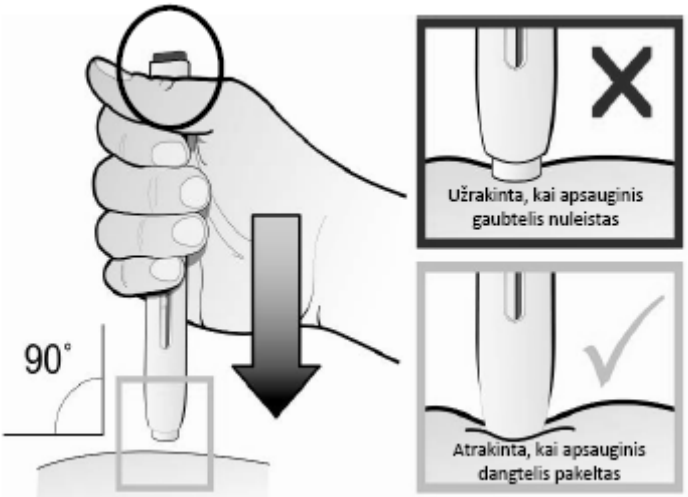



∅ **Nesukite** pilko adatos dangtelio

∅ **Nebandykite** vėl uždėti pilko adatos dangtelio ant užpildyto švirkšto

✔ Nuimkite pilką adatos dangtelį, jį **tiesiai** patraukdami

2. Nelieskite raudono mygtuko. Prispauskite užpildytą švirkštimo priemonę prie odos, kad būtų atrakintas apsauginis gaubtelis.

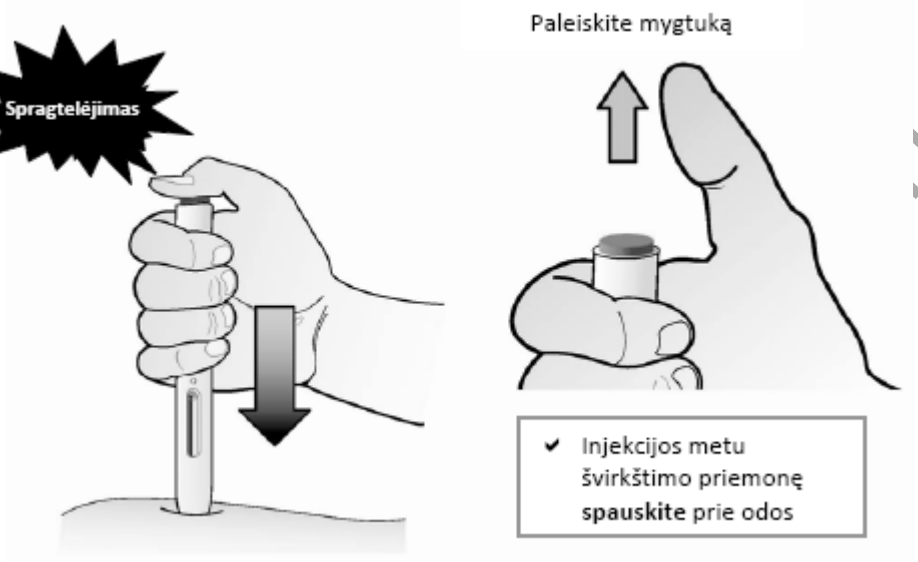



∅ **Nespauskite** raudono mygtuko tol, kol nebus pilnai pakeltas apsauginis gaubtelis.

Vaistinis preparatas registruotas

| |
|---|
| ✔ Pakankamai **prispauskite** švirkštimo priemonę, kad pilnai pakiltų geltonas apsauginis gaubtelis ir atsirakintų raudonas mygtukas.<br><br>✔ **Laikykite** užpildytą švirkštimo priemonę taip, kad susidarytų status (90º) kampas su injekcijos vieta. |

3. Trumpam paspauskite ir atleiskite raudoną mygtuką.



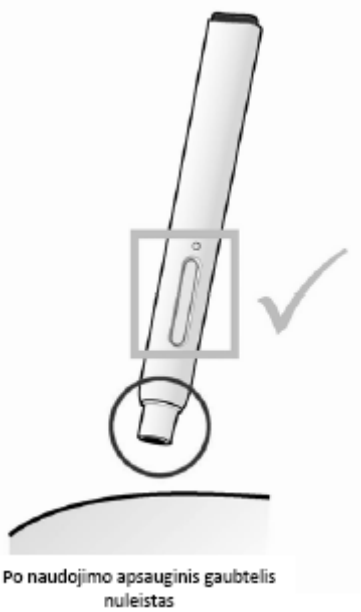

4. Lėtai suskaičiuokite iki 15 sekundžių, kad injekcija būtų baigta.

| |
|---|
| ∅ **Nejudinkite** užpildyto švirkštimo priemonės injekcijos metu. |

| |
|---|
| ✔ **Palaukite,** kol baigsis injekcija, ir tik tada nustokite spausti švirkštimo priemonę.<br>✔ **Gali būti, kad išgirsite antrą spragtelėjimą, nes raudonas mygtukas vėl pakils.** |

5. Patikrine apžiūros langą ir isitikinkite, kad sušvirkšta visa dozė

Vaistinis patvirtinta




✔ **Patikrinkite**, ar apžiūros langas pasidarė geltonas

! Jeigu apžiūros langas nėra geltonas, reikia kreiptis į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką

Gali truputį kraujuoti iš injekcijos vietos. Prie jos galite prispausti vatos ar medvilninį tvarstį.

Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti pleistru.

**Įsidėmėkite**

Jei kiltų neaiškumų, nedvejodami kreipkitės į gydytoją ar slaugytoją pagalbos ir patarimo.

**Naudotų užpildytų švirkštimo priemonių naikinimas**

- Nespo švirkštimo priemonės NIEKADA negalima naudoti kartotinai.
- Pilkojo adatos dangtelio NIEKADA nedėkite ant panaudotos užpildytos švirkštimo priemonės.
- Naudotas švirkštimo priemones reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų. Kaip naikinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

---

Nebūtinas papildomas atskiras lapelis.

PRIEKINĖ PUSĖ- Kaip pradėti vartoti Nespo:

| LIETUVIŠKAI | Nespo SureClick užpildyta švirkštimo priemonė - Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį. | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Priekinė šlaunies pusė yra **geriausia** vieta injekcijai. | **<u>Kitos injekcijai tinkamos vietos</u>** yra pilvas arba išorinė žąsto sritis | **<u>Įtempkite odą,</u>** kai vaisto švirkščiate į kitas vietas<br><br>Patempkite<br>Injekcijos vieta turi būti kieta ir standi | Kitoje pusėje – instrukcija, kaip atlikti injekciją |

Vaistinis preparatas nebereg... tuotas

UŽPAKALINĖ PUSĖ- Kaip pradėti vartoti Nespo:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| LIETUVIŠKAI | (1) Nuimkite pilką adatos dangtelį<br><br>∅ Nesukite pilko adatos dangtelio | (2) Nelieskite raudono mygtuko. Prispauskite švirkštimo priemonę prie odos, kad būtų atrakintas apsauginis gaubtelis.<br>X Užrakinta<br><br>✓ Atrakinta | (3) Trumpam paspauskite ir atleiskite raudoną mygtuką.<br><br>Spragtelėjimas<br><br>Švirkštimo priemonę spauskite prie odos, kad ji būtų atrakinta | (4) Lėtai suskaičiuokite iki 15, kad injekcija būtų baigta. | (5) Patikrinkite langą<br><br>✓ Geltonas, kai injekcija baigta |

Vaistinis preparatas neberegistruotas